Organic Synthesis Work-up Tools

有機合成ワークアップカタログ

For more information, please contact Biotage

バイオタージ・ジャパン株式会社

本社：〒136-0071　東京都江東区亀戸1-14-4，6F
TEL 03-5627-3123　FAX 03-5627-3121

大阪：〒532-0003　大阪市淀川区宮原5-1-28，4F
TEL 06-6397-8180　FAX 06-6397-8170

URL：http://www.biotage.co.jp/
E-mail：Japan_info@biotage.com

© 2013 Biotage. All rights reserved. All brand and product names are trademarks or registered trademarks of their respective companies. The information contained in this document is subject to change without notice.

Part Number:
Orgwork-up_141201

Biotage®

Biotage

Organic Synthesis Work-up Tools

有機合成ワークアップカタログ

固相担持 合成用試薬
Solid-Bound Reagents

固相担持 スカベンジャー
Scavenger Resins

ワークアップ機器
Work-up Equipment

Biotage®

第1章 固相担持試薬

固相担持試薬の分類			4
固相担持試薬　一覧表			8
製品ページの見方			16
各製品紹介			
1	ACTU	カップリング試薬	18
2	PS-Benzaldehyde	求核剤スカベンジャー	22
3	MP-Borohydride	還元剤	24
4	PS-Carbodiimide	レジン担持カップリング試薬	26
5	MP-Carbonate	レジン担持塩基	29
6	Si -Carbonate(Si-TMA-CO_3)	スカベンジャー/塩基	31
7	MP-Cyanoborohydride	還元剤	33
8	PS-DEAM	金属スカベンジャー	37
9	PS-DIEA	レジン担持塩基	41
10	PS-DMAP	レジン担持塩基	43
11	PS-HOBt(HL)	レジン担持活性エステル試薬	45
12	MP-Isocyanate	求核剤スカベンジャー	50
13	PS-Isocyanate	求核剤スカベンジャー	52
14	PS-NH_2	求電子剤スカベンジャー	54
15	PS-NMM	レジン担持塩基	55
16	PS-PPh_3	レジン担持ホスフィン	57
17	PS-PPh_3-Pd	ポリマー担持Triphenylphosphine-Pd(0)	62
18	Si-Propylsulfonic Acid(SCX-2)	スカベンジャー/試薬	65
19	PS-TBD	レジン担持塩基	67
20	PS-TEMPO	ポリマー担持酸化剤	72
21	Si-Thiol	スカベンジャー/試薬	74
22	PS-Thiophenol	求電子剤スカベンジャー	76
23	MP-TMT	パラジウムスカベンジャー	78
24	Si-TMT	金属スカベンジャー	80
25	MP-Triacetoxyborohydride	ポリマー担持還元剤	82
26	Si-Triamine	スカベンジャー/試薬	86
27	MP-Trisamine	求電子剤スカベンジャー	88
28	PS-Trisamine	求電子剤スカベンジャー	90
29	Si-Trisamine	金属スカベンジャー	91
30	PS-TsCl	求電子的活性剤	93
31	PS-TsCl(HL)	求核剤スカベンジャー	96
32	PS-$TsNHNH_2$	求電子剤スカベンジャー	97
33	Si- $TsNHNH_2$(Si-Tosyl Hydrazide)	スカベンジャー/試薬	98
34	MP-TsOH	レジン担持型酸	100
35	MP-TsOH(65)	レジン担持型酸	102
36	Si-TsOH(SCX-3)	スカベンジャー/試薬	103
ArgoScoop® レジンディスペンサー			105
有機合成用の液相合成ツールボックスおよびキット			106

第2章 ワークアップカラム&プレート/アクセサリ・備品

カラム/リザーバー サイズ		108
固定ウェル/アレイプレート サイズ		109
ISOLUTE PE-AX	酸性化合物のキャッチ&リリースとスカベンジングSPE	110
ISOLUTE PE-AX/SCX-2	塩基性化合物と酸性化合物の同時スカベンジングSPE	111
ISOLUTE SCX-2	塩基性化合物のキャッチ&リリースとスカベンジングSPE	112
MP-TsOH(65)	塩基性化合物のキャッチ&リリースとスカベンジングSPE	113
ISOLUTE AL-N	極性SPEクリーンアップカラム	114
ISOLUTE FL		
ISOLUTE Si II		
ISOLUTE 103	キャッチ&リリースSPEを利用した前処理LC画分の濃縮	116
ISOLUTE HM-N	迅速な水処理および反応混合物からの水溶性不純物の除去	118
ISOLUTE 硫酸ナトリウム脱水カートリッジ	水の除去	120
ISOLUTE空リザーバ		120
ISOLUTE濾過カラム		121
Celite®カラム	反応ワークアップ初期段階におけるタールと触媒の除去	122
フェーズセパレーター	液液抽出2相分離カラム&プレート	123
ISOLUTEカラムアクセサリ		125

第3章 ワークアップ機器

VacMaster™-96	サンプル処理マニホールド	128
FlashVac	サンプル処理マニホールド	129
ISOLUTE アレイ	モジュール式フォーマット	130
IST グラビティラック	重力下処理SPEラック	130
SPE DRY 96	サンプル濃縮システム	131
PRESSURE+ 48&96	加圧式サンプル処理マニホールド	131

第4章 巻末資料

固相担持試薬とは(レジンについて/シリカについて)	132
合成用試薬選択ガイド	133
スカベンジャー選択ガイド	134
反応ワークアップにおける固相抽出とは	135
キャッチ&リリースSPEのガイドライン	136
スカベンジングSPE のガイドライン	137
フォーマットについて	138
固相抽出(SPE)使用上の注意点	139
ワークアップ製品選択ガイド	140
注文方法	141

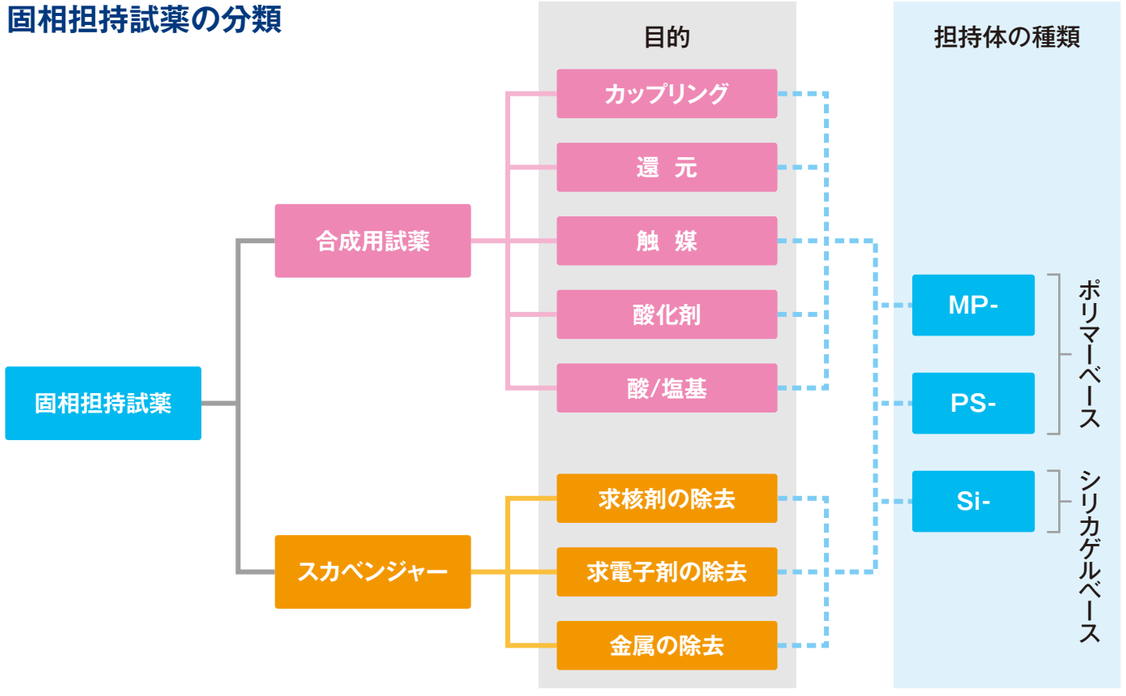
第1章

固相担持試薬

Save Time and Achieve
Higher purities

レジンは、有機合成反応での余剰な試薬や副生成物を液液抽出やクロマトグラフィー、結晶化などを行わずに濾過するだけで迅速に除去することができます。さらにポリマー担持試薬には有毒な中間生成物の選択性や固定化など、独自のメリットもあります。バイオタージは幅広い液相反応や後処理を容易にする様々なスカベンジャーレジンと担持試薬を開発しました。

固相担持試薬の分類

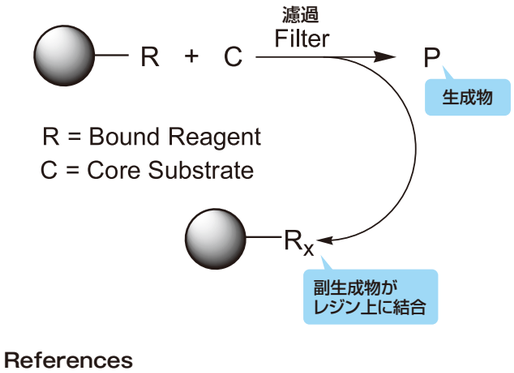


合成用　試薬レジン

レジン担持試薬は、非担持試薬と同じように機能し、試薬の固定化を得意とする反応での転換率の最適化を容易に行うことができます。
レジン担持試薬は特に多段階反応、時間短縮、溶媒の削減に大変効果があります。また、レジン担持試薬はキャッチ&リリースレジンとして知られており、活性化ポリマー中間体生成物として分子を「キャッチ」し、続いて洗浄段階および二度目の反応後に溶媒の中へ精製された生成物を「リリース」します。さらにバイオタージのレジン担持試薬には酸、塩基、カップリング試剤などのタイプがあります。

ポリマー試薬は液相試薬と同様の活性をもち、同様の合成反応が行えるようにデザインされた機能性ポリマーです。ポリマー試薬を用いると、使用した試薬や過剰な試薬を濾過によって容易に除去できるため、生成物の精製が非常に簡単になります（**図.1**）。ポリマー試薬及びスカベンジャーの有用性はワンステップ反応に限らず、天然物等の複雑な分子の多段階合成でも発揮されます。[1]
反応完了後に混合物から溶媒に溶けている過剰な試薬または副生成物を除去するためにポリマー試薬と併せてポリマースカベンジャーを用いるとほとんどの場合でより有用に働くことができます。担持試薬と担持スカベンジャーの官能基は相互に反応しないため、最終精製の際にポリマー試薬が存在していても、反応溶液にスカベンジャーを直接加えることができます。

図1　ポリマー担持試薬の使用による精製の簡便化



ポリマー試薬を用いると、使用した試薬や過剰な試薬を濾過するだけで容易に除去できるため、生成物の精製が簡単になります。

References

1. Bauer, U. et. al. *Tetrahedron Lett.* ***2000,*** *41,* 2713.

固相担持カップリング試薬

- **PS-Carbodiimide**
- **PS-DMAP**
- **PS-HOBt(HL)**

PS-Carbodiimideを使うと、cyclohexylureaの副生成物がレジンに結合したままであるため、アミド及びエステル合成後の面倒な精製作業が簡単になります。
PS-DMAPはアミドおよびエステル形成反応の触媒として作用するため、アシル化やスルホン化ピリジウム塩の中間体生成に用いられます。
PS-HOBt(HL)はレジン担持活性エステルとなるポリマー担持前駆体で、適切なアミンとの混合の後、濾過、濃縮により簡単に最終生成物が単離できるため、アミドのパラレル合成に用いられます。
近年、バイオタージでは、100%DMFにおけるPS-HOBt(HL)とカルボン酸の特異的なカップリングにウロニウム塩カップリング試薬であるACTUもご提供しております。

固相担持還元剤

- **MP-Borohydride**
- **MP-Cyanoborohydride**
- **MP-Triacetoxyborohydride**

MP-Borohydride は、カルボニル化合物およびイミン化合物、水酸化ホウ素ナトリウムならびにチタニウムイソプロポキシドを用いた還元的アミノ化などで報告されている幅広い還元反応において有効であり、さらに単純な濾過作業だけで生成物を単離することができます。
MP-Cyanoborohydrideは広範囲の還元的アミノ化に有効で、有毒なシアン化副生成物を濾過で除去できるというメリットがあります。
MP-Triacetoxyborohydrideはカルボニル化合物の還元的アミノ化に用いる汎用還元剤です。中性条件下で活性化し、還元的アミノ化反応でのナトリウムトリアセトキシボロハイドライドと同様の反応範囲および反応性を示します。

固相担持触媒

PS-PPh3-Pd

PS-PPh3-Pdは鈴木カップリング反応、ヘックカップリング反応などの均一触媒の代わりとして利用できます。パラジウムはレジンとの結合を維持するので、レジンを濾過することでパラジウム除去も行うことができ、生成物の単離および精製が非常に簡単になります。

固相担持酸化剤

PS-TEMPO

PS-TEMPOは、温和な反応条件下で第一級アルコール・第二級アルコールをクリーンに酸化してアルデヒド・ケトンを生成します。この試薬を使用することで、不要な副生成物の生成が抑えられます。

固相担持型の酸および塩基

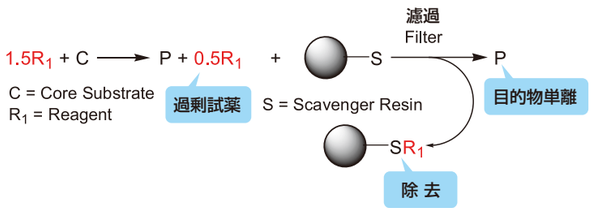
MP-TsOH

担持型の酸は有機合成で効果的な試薬であり、反応を触媒したり精製の補助として機能したりします。
MP-TsOHは、p-トルエンスルホン酸の結合類似体の役割を果たし、生成物を濾過により精製できるメリットがあります。また、アミンおよび塩基性複素環式化合物のキャッチ＆リリース精製にも有用です。

スカベンジャーレジン

スカベンジャーレジンは選択的に過剰な試薬や副生成物と結合するため、単純な濾過作業で精製することができます。スカベンジャーレジンを使用すると時間が節約でき、多くの一般的な反応で85%以上の純度の化合物を得ることができます。

スカベンジャーレジンは、抽出およびクロマトグラフィーの代わりに用いることができます。カラム精製の前に行う大過剰の試薬の除去を簡潔に行うことができます。バイオタージは各種の求電子剤、求核剤、金属用のスカベンジャーを開発しています。反応性の官能基がレジンに担持されているため、酸と塩基などの溶液中で難溶解性のスカベンジャーを組み合わせて使用することで、不純物である化合物を除去することができます。
バイオタージは、モデル基質を取り込んだ(反応した)量を測定してレジンのロード量を決定しています。これは、除去容量の測定方法として元素分析に基づく測定よりも優れています。スカベンジャーレジンアプリケーションでは、通常除去する過剰試薬または副生成物に対して、3～5倍過剰なスカベンジャーレジンを加える必要があります。反応性の弱い基質の除去は、スカベンジャーレジンで2回連続して処理を行うと、処理を加速することができます。



固相担持求核剤スカベンジャー

- PS-Benzaldehyde
- MP-Isocyanate, PS-Isocyanate
- PS-TsCl, PS-TsCl(HL)
- MP-TsOH

担持型の酸は、反応を触媒する試薬としても、求核剤のスカベンジャーとしても有効です。
MP-TsClは優れた求核剤のスカベンジャーです。また、「キャッチ＆リリース」プロトコルでアルコールによるアミンのアルキル化反応にも応用できます。
MP-TsOHは、p-トルエンスルホン酸の結合類似体の役割を果たします。「キャッチ＆リリース」特性を活かしたアミンの洗浄による除去や、酸触媒として保護基の開裂に使用できます。

固相担持求電子剤スカベンジャー

- MP-Carbonate
- PS-DIEA
- PS-DMAP
- PS-NH2
- PS-NMM
- PS-TBD
- PS-Thiophenol
- PS-Trisamine
- PS-TsNHNH2

担持型の塩基は酸、酸塩化物、カルボニル化合物およびイソシアネートの効果的なスカベンジャーです。反応中に生成される酸性の副生成物を除去するために用いることもできます。固相担持された官能基は相互に作用しないので、固相担持された酸と塩基が同時に混在(官能基がフリーの状態では不溶)していても、目的の官能基をもつ化合物をワンポットで効果的に除去することができます。

固相担持金属スカベンジャー

- PS-DEAM
- PS-PPh3
- Si-Thiol
- PS-Thiophenol
- MP-TMT
- Si-TMT
- Si Triamine
- MP-Trisamine
- PS-Trisamine
- Si-Trisamine
- Si-TsOH (SCX-3)

担持型の金属キレート化剤は、有機金属反応で生じた生成物の残留有機金属含有量を減らすのに効果的です。
PS-DEAMは反応混合物からチタンとスズの両方を除去することができます。
MP-TMTは、水溶性溶液中でもパラジウムの濃度を許容水準まで効果的に減らします。

担持体の種類 MP-/ PS- /Si-

MP-

本カタログでは、マクロ多孔質レジンの名称には頭に「**MP-**」が付いています。
高度に架橋されたマクロ多孔質レジンは、レジンを膨潤させる必要がなく、サンプルや試薬がレジン表面や多孔質内に修飾された官能基に効率よく接触するので効率的です。マクロ多孔質レジンは、レジンの官能基と反応せず、かつ一般的なポリスチレン製レジンの様にDCMやTHFのような溶媒を膨潤させる必要性がありません。また、ポリスチレンの体積に変化を与える溶媒中で膨潤することなく使用することができます。

PS-

本カタログでは、軽度に架橋したポリスチレンレジンの名称には頭に「**PS-**」が付いています。
一般的に、軽度に架橋したポリスチレンレジンには、溶液中の試薬がレジン結合官能基へ接触できるよう、レジンを適切な溶媒で十分に膨潤させる必要があります。反応溶媒がレジンを膨潤させない場合、レジンと相性の良い溶媒を加える必要があります。

Si-

本カタログでは、シリカゲルに担持したレジンの名称には頭に「**Si-**」が付いています。
生体分析用レベルの高純度シリカゲルに担持しています。シリカスカベンジャーは粒子が小さく、高密度充填なため、カートリッジを用いたフロー処理での使用が効果的です。

保存方法

固相担持試薬は『暗所、室温の乾燥した場所』にて保存してください。MP-、PS-、Si-、に関わらずすべて室温下において安定です。(ただしアプリケーションにより、PS-DEAM、PS-HOBt(HL)、MP-Triacetoxyborohydrideなどは保存方法にご注意ください。詳しくは各製品ページをご覧ください。)
1年以上保存する場合は、冷蔵庫での保存をお奨めいたします。

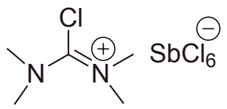
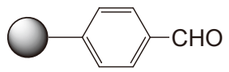
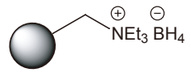
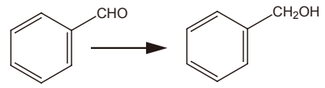
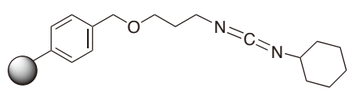
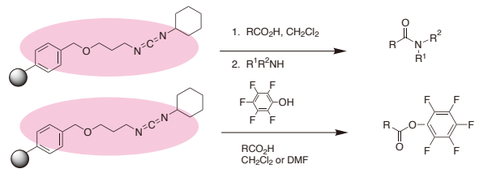
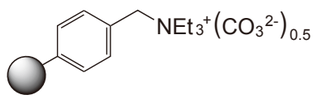
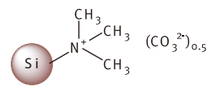
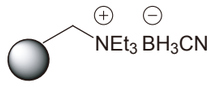
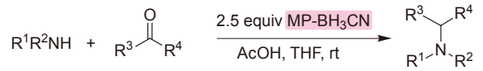
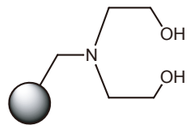
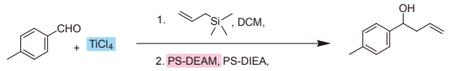
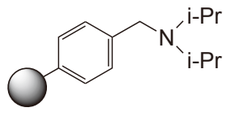
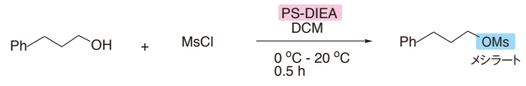
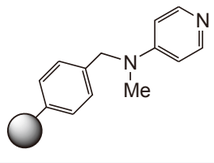
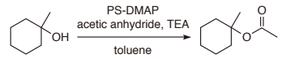
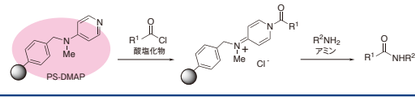
GMP管理下の薬学、創薬およびファインケミカル産業に長年貢献しています!!

弊社製品は、医薬原体合成の最終段階で使用されることを考慮し、GMP環境下の薬品製造及び、高純度ファインケミカル製造向けに開発されています。
各製品はすべてISO認証の品質管理を経ており、納品時には下記書類を標準添付しています。またバッチおよびロット管理し、トレーサビリティを確保しています。

・分析証明書（抽出試験、ケミカルローディング、ロット情報、バッチ識別）
・MSDS
・BSE/TSE報告書

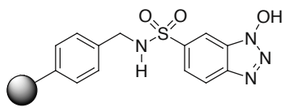
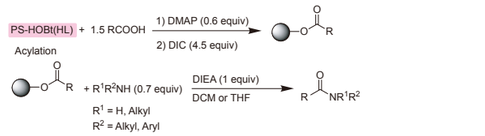
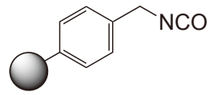
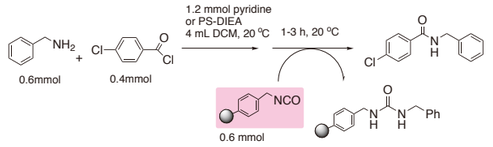
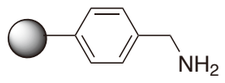
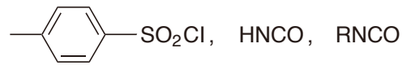
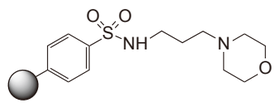
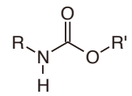
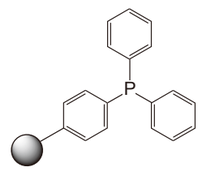
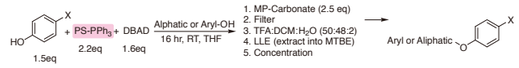
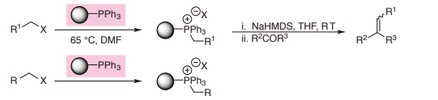
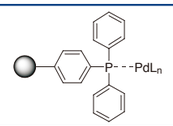
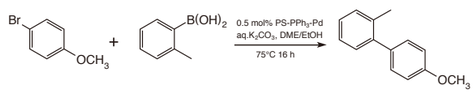
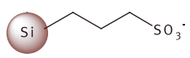
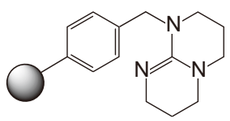
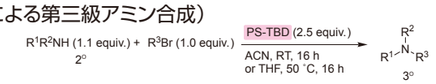
固相担持試薬　一覧表

固相担持試薬　一覧表

	製品名	構 造	分　類（■ スカベンジャー）	用 途	製品番号	ページ
1	ACTU		活性エステル生成	活性エステル生成 	3 g : 800516 10 g : 800465 25 g : 800466 100 g : 800467 1000 g : 800468	18
2	PS-Benzaldehyde		求核剤スカベンジャー ■	求核剤(第一級アミンの選択的、ヒドラジン)の除去	3 g : 800502 10 g : 800360 25 g : 800361 100 g : 800362 1000 g : 800363	22
3	MP-Borohydride		還元剤	アルデヒド、ケトンの還元 	3 g : 800512 10 g : 800401 25 g : 800402 100 g : 800403 1000 g : 800404	24
4	PS-Carbodiimide		カップリング試薬	アミド合成 エステル合成 	3 g : 800508 10 g : 800369 25 g : 800370 100 g : 800371 1000 g : 800372	26
5	MP-Carbonate		塩基	アンモニウム塩の中和 酸性フェノール(フェノール、ニトロフェノール)の除去	3 g : 800493 10 g : 800267 25 g : 800268 100 g : 800269 1000 g : 800314	29
6	Si-Carbonate(Si-TMA-CO_3)		有機酸スカベンジャー ■	有機酸(ボロン酸、カルボン酸など)、HOBtの除去	10 g : 9510 - 0010 25 g : 9510 - 0025 100 g : 9510 - 0100 500 g : 9510 - 0500 1000 g : 9510 - 1000	31
7	MP-Cyanoborohydride		還元剤	カルボニル化合物の還元的アミノ化(還元試薬) 	3 g : 800511 10 g : 800405 25 g : 800406 100 g : 800407 1000 g : 800408	33
8	PS-DEAM		金属スカベンジャー ■	$TiCl_4$の除去 (桜井反応)  還元的アミノ化における Ti(O^iPr)$_4$の除去 	3 g : 800515 10 g : 800430 25 g : 800431 100 g : 800432 1000 g : 800433	37
9	PS-DIEA		塩基	第三級アミンの塩基 メシラートの合成 	3 g : 800494 10 g : 800279 25 g : 800280 100 g : 800281 1000 g : 800312	41
10	PS-DMAP		触媒	アシル化反応の触媒 (アルコールのアシル化)  キャッチ&リリースによる アミド形成 	3 g : 800492 10 g : 800288 25 g : 800289 100 g : 800290 1000 g : 800313	43

固相担持試薬　一覧表

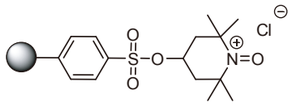
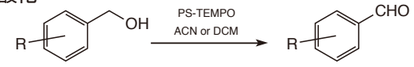
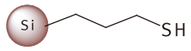
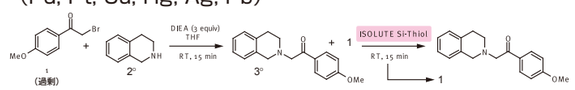
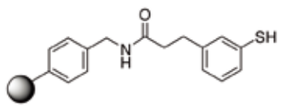
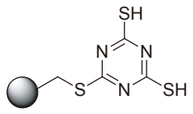
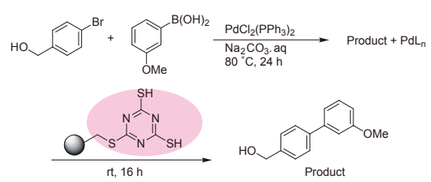
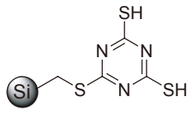
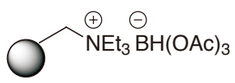
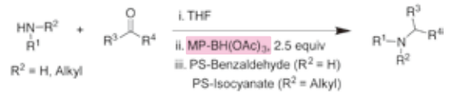
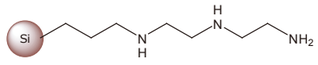
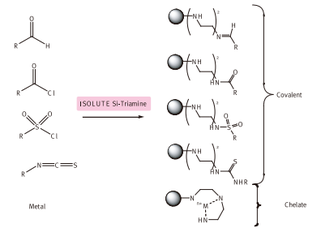
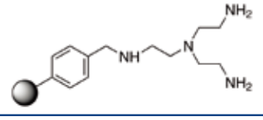
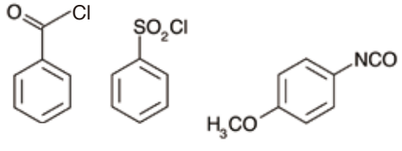
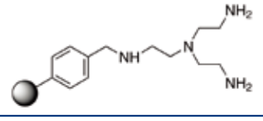
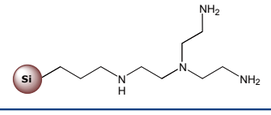
固相担持試薬　一覧表

	製品名	構 造	分　類（■ スカベンジャー）	用 途	製品番号	ページ
11	PS-HOBt(HL)		活性エステル試薬	活性化エステル形成 →アミド合成  アミンの保護	3 g : 800509 10 g : 800417 25 g : 800418 100 g : 800419 1000 g : 800420	45
12	MP-Isocyanate		求核剤スカベンジャー ■	求核剤（アミン、アルコキシド（アルコールのアニオンR-O⁻））の除去 	3 g : 801504 10 g : 801409 25 g : 801410 100 g : 801411 1000 g : 801412	50
13	PS-Isocyanate		求核剤スカベンジャー ■		3 g : 800495 10 g : 800260 25 g : 800261 100 g : 800262 1000 g : 800311	52
14	PS-NH_2		求電子剤スカベンジャー ■	求電子剤（スルホニルクロリド、イソシアン酸、イソシアネート）の除去 	3 g : 800491 10 g : 800263 25 g : 800264 100 g : 800265 1000 g : 800307	54
15	PS-NMM		塩基	第三級アミン塩基 （アミド、スルホンアミド、カルバメートの合成） 	3 g : 800496 10 g : 800282 25 g : 800283 100 g : 800284 1000 g : 800318	55
16	PS-PPh_3		塩素化、 光延反応、 Wittig反応試薬	酸、アルコールの塩素化 光延反応  Wittig反応 ハロゲン化アルキル の除去 	3 g : 800510 10 g : 800378 25 g : 800379 100 g : 800380 1000 g : 800381	57
17	PS-PPh_3-Pd		触媒	鈴木カップリングのPd触媒 	1 g : 800473 10 g : 800474 25 g : 800475 100 g : 800476	62
18	Si-Propylsulfonic Acid (SCX-2)		塩基の除去 酸触媒 有機酸 ■	塩基（アミン、ボロハイドライドなど）の除去（キャッチ&リリース） 酸触媒	10 g : 9536 - 0010 25 g : 9536 - 0025 100 g : 9536 - 0100 500 g : 9536 - 0500 1000 g : 9536 - 1000	65
19	PS-TBD		塩基(強力)	フェノール、アミンのアルキル化 （第二級アミンと活性化アルキルによる第三級アミン合成）  アルキル化反応における酸の除去 ハロゲン化アルキルを用いたカルボン酸のエステル化 活性メチレン化合物のアルキル化 ウィリアムソンのエーテル合成 	3 g : 800513 10 g : 800421 25 g : 800422 100 g : 800423 1000 g : 800424	67

固相担持試薬　一覧表

固相担持試薬　一覧表

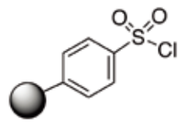
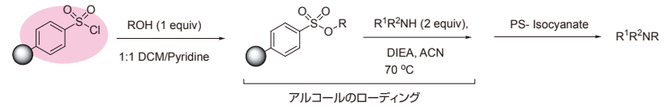
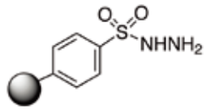
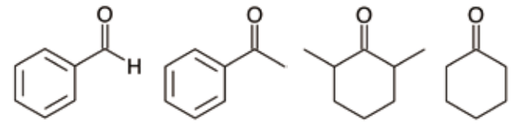
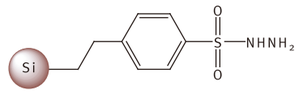
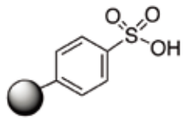
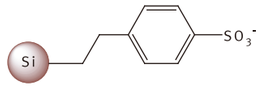
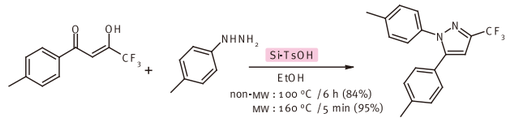
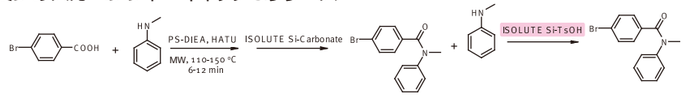
固相担持試薬

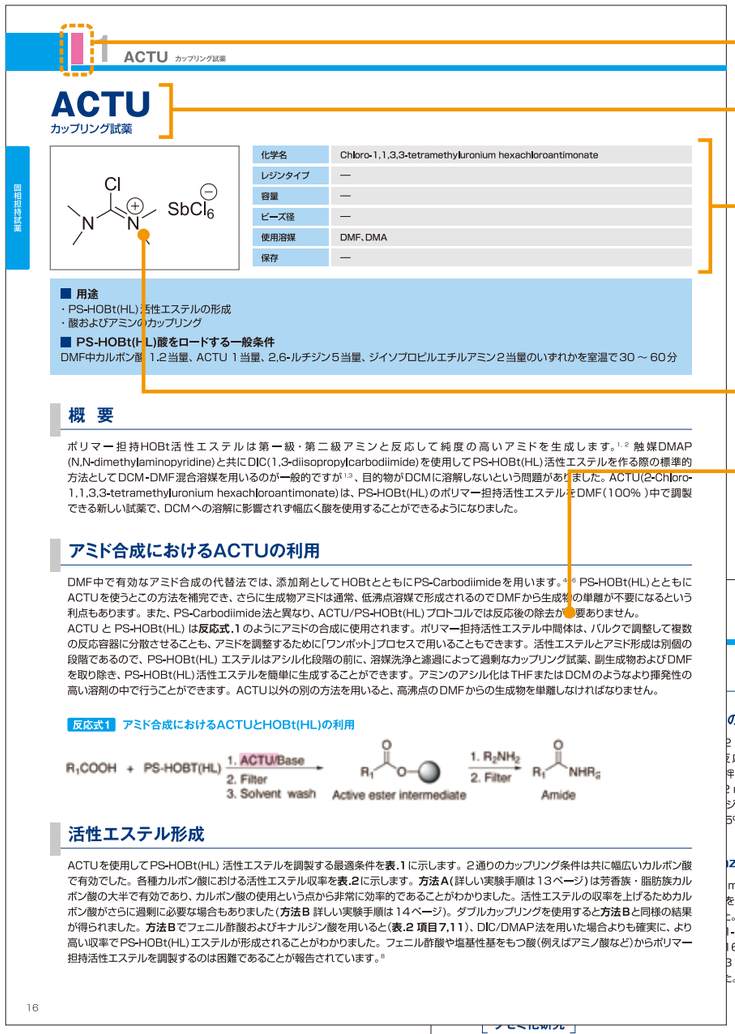
	製品名	構 造	分　類（■ スカベンジャー）	用 途	製品番号	ページ
20	PS-TEMPO		酸化剤	第一級アルコールのアルデヒドへの酸化 第二級アルコールのケトンへの酸化 （混在する場合は第一級のみ酸化） 	3 g : 800524 10 g : 800520 25 g : 800521 100 g : 800522 1000 g : 800523	72
21	Si-Thiol		金属スカベンジャー 求電子剤スカベンジャー ■	金属スカベンジャー（Pd, Pt, Cu, Hg, Ag, Pb） 求電子剤 スカベンジャー 	10 g : 9180 - 0010 25 g : 9180 - 0025 100 g : 9180 - 0100 500 g : 9180 - 0500 1000 g : 9180 - 1000	74
22	PS-Thiophenol		求電子剤スカベンジャー ■	アルキル化剤(ハロゲン化アルキルなど)の除去	3 g : 800500 10 g : 800273 25 g : 800274 100 g : 200275 1000 g : 800310	76
23	MP-TMT		パラジウム スカベンジャー ■	鈴木カップリング反応などの Pd触媒反応後のPd除去 	3 g : 801506 10 g : 801469 25 g : 801470 100 g : 801471 1000 g : 801472	78
24	Si-TMT		パラジウム スカベンジャー ■		3 g : 9538 - 0003 25 g : 9538 - 0025 100 g : 9538 - 0100 1000 g : 9538 - 1000	80
25	MP-Triacetoxyborohydride		還元剤	第一級、第二級アミンによる 還元的アミノ化 	3 g : 800517 10 g : 800413 25 g : 800414 100 g : 800415 1000 g : 800416	82
26	Si-Triamine		重金属スカベンジャー 求電子剤スカベンジャー ■	重金属イオンスカベンジャー (Mn^{2+}, Fe^{3+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Pb^{2+}, Ru^{2+}, Zn^{2+}) 求電子剤スカベンジャー (アルデヒド, 酸塩化物, 塩化スルホニル, イソシアネート) 	10 g : 9491 - 0010 25 g : 9491 - 0025 100 g : 9491 - 0100 500 g : 9491 - 0500 1000 g : 9491 - 1000	86
27	MP-Trisamine		求電子剤スカベンジャー ■	求電子剤(酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネートなど)の除去 	3 g : 801505 10 g : 801397 25 g : 801398 100 g : 801399 1000 g : 801400	88
28	PS-Trisamine		求電子剤スカベンジャー ■		3 g : 800501 10 g : 800228 25 g : 800229 100 g : 800230 1000 g : 800309	90
29	Si-Trisamine		求電子剤スカベンジャー ■	金属（Pd、Cu 、Ni、Sn）の除去（29 Si-Trisamineのみ）	10 g : 9495-0010 25 g : 9495-0025 100 g : 9495-0100 500 g : 9495-0500 1000 g : 9495-1000	91

固相担持試薬　一覧表

固相担持試薬　一覧表

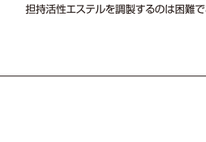
固相担持試薬

	製品名	構 造	分　類（■ スカベンジャー）	用 途	製品番号	ページ
30	PS-TsCl		求核剤スカベンジャー ■	アルコール、アミンなどの求核剤の除去 アルコールからの第三級アミンの合成 	3 g : 800490 10 g : 800276 25 g : 800277 100 g : 800278 1000 g : 800316	93
31	PS-TsCl(HL)				3 g : 800503 10 g : 800364 25 g : 800365 100 g : 800366 1000 g : 800367	96
32	PS-TsNHNH$_2$		求電子剤スカベンジャー ■	アルデヒドおよびケトンの除去 	3 g : 800497 10 g : 800270 25 g : 800271 100 g : 800272 1000 g : 800317	97
33	Si-TsNHNH$_2$				10 g : 9535 - 0010 25 g : 9535 - 0025 100 g : 9535 - 0100 500 g : 9535 - 0500 1000 g : 9535 - 1000	98
34	MP-TsOH		レジン担持型酸 ■	アミンの除去およびキャッチ&リリース 酸触媒	3 g : 800498 10 g : 800461 25 g : 800462 100 g : 800463 1000 g : 800464	100
35	MP-TsOH (65)				3 g : 800499 10 g : 800478 25 g : 800479 100 g : 800480 1000 g : 800481	102
36	Si-TsOH(SCX-3)		レジン担持型酸 ■	酸触媒/試薬  アミンのスカベンジャーキャッチ&リリース  金属スカベンジャー(Ni, Ag)	10 g : 9537 - 0010 25 g : 9537 - 0025 100 g : 9537 - 0100 500 g : 9537 - 0500 1000 g : 9537 - 1000	103
	液相合成用レジン導入キット	一般的な反応に使用される試薬に対応するレジンをセットにした導入キット		・ACTU　・MP-Carbonate　・PS-HOBt(HL)　・PS-PPh$_3$　・MP-Triacetoxyborohydride ・PS-Benzaldehyde　・MP-Cyanoborohydride　・MP-Isocyanate　・PS-PPh$_3$-Pd　・MP-TsOH(65) ・PS-Carbodiimide　・PS-DEAM　・PS-Isocyanate　・PS-TEMPO　・(Argoscoop)	800038	106
	液相合成用レジンツールボックスII	良く使用されているレジン試薬をセットにしたキット		・PS-Carbodiimide　・PS-DIEA　・PS-Isocyanate　・PS-TBD　・PS-TsNHNH$_2$　・(Argoscoop) ・MP-Carbonate　・PS-HOBt(HL)　・PS-PPh$_3$　・PS-Trisamine　・MP-TsOH	800429	
	ポリマー担持Tosylキット	第三級アミンの合成に便利な塩化スルホニルレジンとスカベンジャーのキット		・MP-Carbonate　・PS-Isocyanate　・PS-TsCl	800293	
	カップリングキット	カップリングに使用されているレジンをセットにしたキット		・PS-Carbodiimide　・PS-HOBt(HL)　・PS-Isocyanate	800377	
	PS-DMAP Baseキット	DMAPを用いたアシル化反応に役立つキット		・MP-Carbonate　・PS-DIEA　・PS-DMAP　・PS-NMM	800294	
	アミド化ツールキット	アミド化反応用のキット		・ACTU　・PS-Carbodiimide　・MP-Carbonate　・PS-HOBt(HL)　・PS-Isocyanate	800489	
	還元アミノ化ツールキット	還元アミノ化用のキット		・MP-Triacetoxyborohydride　・PS-Isocyanate　・MP-TsOH(65) ・MP-Cyanoborohydride　・PS-Benzaldehyde	800487	
	スカベンジャーキット	スカベンジャーとして良く使用されるレジンをセットしたキット		・PS-Benzaldehyde　・PS-Isocyanate　・PS-Trisamine　・PS-TsNHNH$_2$ ・MP-Carbonate　・PS-Thiophenol　・PS-TsCl (HL)	800368	
	金属スカベンジャーキット	金属除去に特化したキット		・Si-Propylsulfonic Acid (SCX-2)　・MP-TMT　・Si-TMT カートリッジ ・Si-Thiol　・Si-TMT　・Si-Trisamine	K-MS-2	


1 ACTU カップリング試薬

ACTU
カップリング試薬

固相担持試薬



化学名	Chloro-1,1,3,3-tetramethyluronium hexachloroantimonate
レジンタイプ	—
容量	—
ビーズ径	—
使用溶媒	DMF、DMA
保存	—

■ 用途
・PS-HOBt(HL)活性エステルの形成
・酸およびアミンのカップリング

■ PS-HOBt(HL)酸をロードする一般条件
DMF中カルボン酸 1.2当量、ACTU 1当量、2,6-ルチジン5当量、ジイソプロピルエチルアミン2当量のいずれかを室温で30～60分

概 要

ポリマー担持HOBt活性エステルは第一級・第二級アミンと反応して純度の高いアミドを生成します。[1,2] 触媒DMAP(N,N-dimethylaminopyridine)と共にDIC(1,3-diisopropylcarbodiimide)を使用してPS-HOBt(HL)活性エステルを作る際の標準的方法としてDCM-DMF混合溶媒を用いるのが一般的ですが[1,3]、目的物がDCMに溶解しないという問題がありました。ACTU(2-Chloro-1,1,3,3-tetramethyluronium hexachloroantimonate)は、PS-HOBt(HL)のポリマー担持活性エステルをDMF(100%)中で調製できる新しい試薬で、DCMへの溶解に影響されず幅広く酸を使用することができるようになりました。

アミド合成におけるACTUの利用

DMF中で有効なアミド合成の代替法では、添加剤としてHOBtとともにPS-Carbodiimideを用います。[4-6] PS-HOBt(HL)とともにACTUを使うとこの方法を補完でき、さらに生成物アミドは通常、低沸点溶媒で形成されるのでDMFから生成物の単離が不要になるという利点もあります。また、PS-Carbodiimide法と異なり、ACTU/PS-HOBt(HL)プロトコルでは反応後の除去が必要ありません。
ACTUとPS-HOBt(HL)は**反応式1**のようにアミドの合成に使用されます。ポリマー担持活性エステル中間体は、バルクで調整して複数の反応容器に分散させることも、アミドを調整するために「ワンポット」プロセスで用いることもできます。活性エステルとアミド形成は別個の段階であるので、PS-HOBt(HL)エステルはアシル化段階の前に、溶媒洗浄と遠過によって過剰なカップリング試薬、副生成物およびDMFを取り除き、PS-HOBt(HL)活性エステルを簡単に生成することができます。アミンのアシル化はTHFまたはDCMのようなより揮発性の高い溶剤の中で行うことができます。ACTU以外の別の方法を用いると、高沸点のDMFからの生成物を単離しなければなりません。

反応式1 アミド合成におけるACTUとHOBt(HL)の利用

活性エステル形成

ACTUを使用してPS-HOBt(HL)活性エステルを調製する最適条件を**表.1**に示します。2通りのカップリング条件は共に幅広いカルボン酸で有効でした。各種カルボン酸における活性エステル収率を**表.2**に示します。**方法A**(詳しい実験手順は13ページ)は芳香族・脂肪族カルボン酸の大半で有効であり、カルボン酸の使用という点から非常に効率的であることがわかりました。活性エステルの収率を上げるためカルボン酸がさらに過剰に必要な場合もありました(**方法B** 詳しい実験手順は14ページ)。ダブルカップリングを使用すると**方法B**と同様の結果が得られました。**方法B**でフェニル酢酸およびキナルジン酸を用いると(**表.2 項目7,11**)、DIC/DMAP法を用いた場合よりも確実に、より高い収率でPS-HOBt(HL)エステルが形成されることがわかりました。フェニル酢酸や塩基性基をもつ酸(例えばアミノ酸など)からポリマー担持活性エステルを調製するのは困難であることが報告されています。[6]

■ 合成試薬用レジン
■ スカベンジャー用レジン

製品名

製品に関する
化学/物理データ

化学構造式

・効果/特徴の詳細
・実験の手順など

注文情報

ACTU カップリング試薬 1

の合成(方法 A)

2 mmol)に、DMF1 mL中cyclopentylpropionic酸(34 mg、0.24 mmol)および応混合物を2分間撹拌しました。その後、DMF 1 mLにACTU(94 mg、0.2 撹しました。その溶液は排水し、レジンはDMF(3 x 3 mL、1回の洗浄につき5～7 mLにベンジルアミン(15 mg、0.14 mmol)を溶解した溶液にレジンを加え、反応 ジンを除去し、DCMで洗浄(3 x 3 mL)しました。
5%)で生成物benzyl cyclopentylpropionamideを得ました。

zineの合成(方法 B)

mmol)に、DMF 1 mLにフェニル酢酸(82 mg、0.6 mmol)と2,6-lutidine(86 を2分間撹拌しました。その後、DMF 1 mLにACTU(188 mg、0.4 mmol)を溶 。その溶液は排水し、レジンはDMF(3 x 3 mL 1回の洗浄につき5～7分)および -phenylpiperazine(23 mg、0.14 mmol)とトリエチルアミン(14 mg、0.14 16時間撹拌させました。
3 x 3 mL)しました。合わせた濾液を濃縮し、収率94%(NMR純度>95%)で生成 。

反応容器中のPS-HOBt 200 mg(1 mmol/g、0.2 mmol)に、DMF 1 mLにN-benzyloxycarbonyl-L-phenylglycine(85 mg、0.3 mmol)と2,6-lutidine(86 mg、0.8 mmol)を添加した溶液を加え、反応混合物を2分間撹拌しました。その後、DMF 1 mLにACTU(94 mg、0.2 mmol)を添加した溶液を加え、室温条件下で反応混合物を40分間撹拌しました。その溶液は排水し、レジンはDMF(3 x 3 mL 1回の洗浄につき5～7分)およびDCM(3 x 3 mL)で洗浄しました。DCM 2 mLにvaline methyl ester(23 mg、0.14 mmol)とDIEA(36 mg、0.28 mmol)を添加した溶液をレジンに加え、反応混合物を16時間撹拌しました。その溶液を濾過してレジンを除去し、DCMで洗浄(3 x 3 mL)しました。合わせた濾液を濃縮し、収率67%(NMR純度100%)で生成物Z-Phg-Val-OMeを得ました。

■ 注文情報

製品番号	数 量
800516	3g
800465	10g
800466	25g
800467	100g
800468	1000g

■ References

1. PS-HOBt(HL) technical information, page 82.
2. Pop, I. E.; Deprez, B. P.; Tartar, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2594.
3. Hudson, D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 617.
4. Lannuzel, M.; Lamothe, M.; Perez, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6703.
5. PS-Carbodiimide technical information, page 68.
6. General procedure for amide synthesis with PS-Carbodiimide and HOBt in DMF: PS-Carbodiimide (2 equivalents), acid (1.5 equivalent) and HOBt (1.7 equivalent) were combined in 2 mL of DMF and agitated for 10 minutes. The amine (1 equivalent) was added and the reaction mixture agitated for 16 h. MP-Carbonate (2.5 equivalent relative to HOBt) was added to the mixture and the reaction agitated for 2 h. The solution was filtered and the solvent evaporated to obtain the amide product.
7. The method using PS-HOBt(HL) esters for distribution to multiple reaction wells or vessels is described in the PS-HOBt(HL) technical information, page 82.
8. Salvino, J. W.; Kumar, N. V.; Orton, E.; Airey, J.; Kiesow, T.; Crawford, K.; Mathew, R.; Krolikowski, P.; Drew, M.; Engers, D.; Krolikowski, D.; Herpin, T.; Gardyan, M.; McGeehan, G.; Labaudiniere, R. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 691.
9. The amine hydrochloride impurity observed was always derived from the tertiary amine added in the acylation step. An alternative wash protocol was utilized prior to amine acylation in THF. The bound active ester was washed three times with THF-MeOH (2:1, 10 min per wash) and three times with THF.
10. Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397.

レジンのビーズ径

レジンビーズのメッシュサイズの平均直径(マイクロ)への換算表

メッシュ	μm	メッシュ	μm
20	850	100	150
25	710	140	106
35	500	200	75
50	300	325	45
60	250	400	38
70	212		

使用溶媒

使用溶媒に記載している値はレジンを1g膨張させるのに必要な量を表しています。

ポリスチレンレジンの溶媒の相溶性

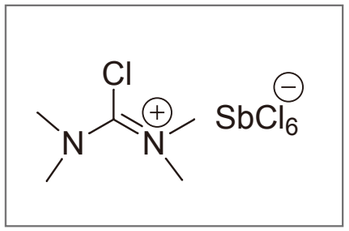
溶媒のタイプ	膨潤性溶媒	非膨潤性溶媒
炭化水素	トルエン	ヘキサン
	キシレン	
ハロゲン	DCM	
	DCE	
	クロロベンゼン	
エーテル	THF	ジエチルエーテル
	ジオキサン	
	ジエチレングリコールジメチルエーテル	
ケトン	シクロヘキサノン	アセトン
極性非プロトン	DMF	ACN
	DMSO	
	NMP	
プロトン性	エトキシエタノール	MeOH
		EtOH
		イソプロパノール
		H_2O

ポリスチレンビーズの膨潤に対して有効な溶媒とあまり膨潤しない溶媒を示しています。
膨潤性溶媒と非膨潤性溶媒の混合物(例：1/1=THF/MeOH)の様な場合は、非膨潤性溶媒側を反応に必要な溶媒として用います。軽度に架橋したポリスチレン(PS-)の膨潤具合は、使用するレジンが高レベル(高容量または高ロード量)の場合、レジンに修飾した官能基の反応性に影響を与えます。このような影響を避けるためにバイオタージでは、一般にポリマー試薬の容量を2 mmol/g未満に維持し、試薬グループ間のポリマーに対する反応性の差を最小限に留めています。

略語

ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
DBAD	di-*tert*-butylazodicarboxylate
DCE	1, 2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
DIC	diisopropylcarbodiimide
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMAP	ジメチルアミノピリジン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOH	エタノール
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
NMP	*N*-メチルピロリドン
MeOH	メタノール
MTBE	メチル *tert*-ブチルエテール
PEG	ポリエチレングリコール
Py	ピリジン
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

ACTU
カップリング試薬



化学名	Chloro-1,1,3,3-tetramethyluronium hexachloroantimonate
レジンタイプ	—
容量	—
ビーズ径	—
使用溶媒	DMF、DMA

■ 用途
・PS-HOBt(HL)活性エステルの形成
・酸およびアミンのカップリング

■ PS-HOBt(HL)酸をロードする一般条件
DMF中カルボン酸 1.2当量、ACTU 1当量、2,6-ルチジン5当量、ジイソプロピルエチルアミン2当量のいずれかを室温で30～60分

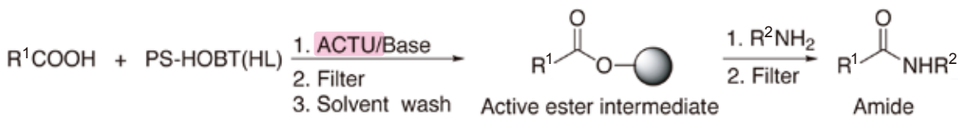
概　要

ポリマー担持HOBt活性エステルは第一級・第二級アミンと反応して純度の高いアミドを生成します。[1,2] 触媒DMAP(N,N-dimethylaminopyridine)と共にDIC(1,3-diisopropylcarbodiimide)を使用してPS-HOBt(HL)活性エステルを作る際の標準的方法としてDCM-DMF混合溶媒を用いるのが一般的ですが[1,3]、目的物がDCMに溶解しないという問題がありました。ACTU(2-Chloro-1,1,3,3-tetramethyluronium hexachloroantimonate)は、PS-HOBt(HL)のポリマー担持活性エステルをDMF(100%)中で調製できる新しい試薬で、DCMへの溶解に影響されず幅広く酸を使用することができるようになりました。

アミド合成におけるACTUの利用

DMF中で有効なアミド合成の代替法では、添加剤としてHOBtとともにPS-Carbodiimideを用います。[4~6] PS-HOBt(HL)とともにACTUを使うとこの方法を補完でき、さらに生成物アミドは通常、低沸点溶媒で形成されるのでDMFから生成物の単離が不要になるという利点もあります。また、PS-Carbodiimide法と異なり、ACTU/PS-HOBt(HL)プロトコルでは反応後の除去が必要ありません。
ACTU と PS-HOBt(HL) は**反応式.1**のようにアミドの合成に使用されます。ポリマー担持活性エステル中間体は、バルクで調整して複数の反応容器に分散させることも、アミドを調整するために「ワンポット」プロセスで用いることもできます。活性エステルとアミド形成は別個の段階であるので、PS-HOBt(HL) エステルはアシル化段階の前に、溶媒洗浄と濾過によって過剰なカップリング試薬、副生成物およびDMFを取り除き、PS-HOBt(HL)活性エステルを簡単に生成することができます。アミンのアシル化はTHFまたはDCMのようなより揮発性の高い溶剤の中で行うことができます。ACTU以外の別の方法を用いると、高沸点のDMFからの生成物を単離しなければなりません。

反応式1　アミド合成におけるACTUとHOBt(HL)の利用



活性エステル形成

ACTUを使用してPS-HOBt(HL) 活性エステルを調製する最適条件を**表.1**に示します。2通りのカップリング条件は共に幅広いカルボン酸で有効でした。各種カルボン酸における活性エステル収率を**表.2**に示します。**方法A**(詳しい実験手順は21ページ)は芳香族・脂肪族カルボン酸の大半で有効であり、カルボン酸の使用という点から非常に効率的であることがわかりました。活性エステルの収率を上げるためカルボン酸がさらに過剰に必要な場合もありました(**方法B** 詳しい実験手順は21ページ)。ダブルカップリングを使用すると**方法B**と同様の結果が得られました。**方法B**でフェニル酢酸およびキナルジン酸を用いると(**表.2 項目7,11**)、DIC/DMAP法を用いた場合よりも確実に、より高い収率でPS-HOBt(HL)エステルが形成されることがわかりました。フェニル酢酸や塩基性基をもつ酸(例えばアミノ酸など)からポリマー担持活性エステルを調製するのは困難であることが報告されています。[8]

表1　ACTUを使用したPS-HOBt(HL)活性エステル形成の最適条件

変数	方法A	方法B
カルボン酸当量	1～1.2	3
ACTU当量	1	2
塩基当量	2,6-lutidine = 5 or DIEA = 3	2,6-lutidine = 4
時間	30～60 min	45 min
温度	室温	室温
溶媒	DMF	DMF

表2　ATCU利用法と従来法での活性エステル形成の比較

項目	カルボン酸	活性化エステル形成 (%)		
		ACTU (方法 A[a])	ACTU (方法 B)	DIC/DMAP[b] (従来法)
1	Benzoic acid	95	—	96
2	2,2-Diphenylpropionic acid	95	—	89
3	Bromocinnamic acid	97	—	—
4	Cyclopentylpropionic acid	88	—	80
5	Boc-Phe-OH	42	65	45
6	Boc-Ala-OH	—	67(72)[c]	—
7	Phenylacetic acid	36	70(70)[c]	29
8	4-Iodophenoxyacetic acid	8	20	35
9	4-oxo-4H-1-benzopyranoic acid	20	41	22
10	5-Bromonicotinic acid	46	66	40
11	Quinaldic acid	62	87	47

a カルボン酸1.2当量
b DMC:DMF=4:1
c 溶媒混合物:カルボン酸 2当量、ACTU 1.5当量、2,6-ルチジン 4当量を使用

アシル化段階

アミド形成はTHFまたはDCM中でのPS-HOBt(HL)エステルをアミン約0.7当量と反応させて行います。第一級アミン、第二級アミン、芳香族アミン、アミン塩酸塩など、多くの窒素求核剤と効果的に反応することがわかりました。ベンジルアミンのような求核アミンのアシル化には第三級アミン塩基は必要ありませんでした。しかしながら、求核性の低いアミンとの反応では、トリエチルアミン(TEA)またはN,N-diisopropylethylamine (DIEA)を0.7当量加えることによりアミド形成が促進されます。同様にアミン塩酸塩との反応に第三級アミン1.4当量を加えました。DMFの使用および/または熱によっても非求核アミンのアシル化は促進されました。[9]

アミン塩酸塩を除去するには結合活性エステルレジンをDMFで徹底的に洗浄することが重要です。TEAまたはDIEAの存在下でアミンのアシル化を行う場合、アシル化の前のDMFによるPS-HOBt(HL)エステル洗浄が不完全であると、生成物の不純物としてアミン塩酸塩がサンプル中に生じてしまいます。[10] また、アミン塩酸塩はTHFにはそれほど溶けないため、THF中でアミンをアシル化した場合にはサンプルに残存することはありません。[11]

この方法の反応性の範囲を検討するため、いくつかのアミド化合物を合成しました(**表.3**)。すべての場合で生成物が高純度で得られました。全体的に高収率でしたが、脂肪族アミンで収率があまり高くなかったものは、活性エステルの形成が不完全であったためと考えられます。(アニリンのアシル化は全体として70～80%でした。) これはアニリンは求核性が低いためと考えられます。限定試薬としてPS-HOBt(HL)エステルを用いてもアシル化を行うことはでき、その場合、過剰なアミンはPS-Isocyanate, MP-Isocyanate, MP-TsOHなどで除去することができます。

表3 ACTU/PS-HOBt(HL)を使用したアミドの合成

酸	方法	各アミンを用いた場合のアミドの収率 (%)			
		ベンジルアミン	アニリン	1−フェニルピペラジン	Val-OMe HCl
Benzoic	A	95	79	90	—
Cyclopentylpropionic	A	92	76	100	77
Phenylacetic	B	93	73	94	—
Quinaldic	B	100	82	100	—
Z-Phg	B	82	—	85	83
Boc-Ala	B	61	52	67	51

a DIEAまたはTEAなどの第三級アミン非存在下でベンジルアミンのアシル化を行いました。

表4 酸とACTU、PS-Carbodiimideとの比較

酸	ACTU/PS-HOBt(HL) 収率(%)	PS-Carbodiimide/HOBt[b] 収率(%)
安息香酸	95	99
フェニル酢酸	93	70
Boc-Ala	61	90

b PS-Carbodiimide/HOBtを使用した生成物の収率：DMF中のPS-Carbodiimide 2当量、酸1.5当量、HOBt1.7当量、アミン1当量

安息香酸、フェニル酢酸、Boc-Alaの3種のベンズアミドの調製について、ACTU/PS-HOBt(HL)法とPS-Carbodiimide/HOBtを比較しました。(**表.4**) いずれの方法でも安息香酸について同様の結果が得られました。フェニル酢酸の収率はACTU/PS-HOBt(HL)の方が高いが、Boc-Alaの収率はPS-Carbodiimide/HOBtの方が高いという結果になりました。Boc-AlaでPS-Carbodiimide/HOBtのパフォーマンスが高かった点は、過去に報告された結果と一致しています。(例 Fmoc-Phe と Boc-Phe)。[4]

ラセミ化

ACTU/PS-HOBt(HL)を用いたアミド形成時のラセミ化についてN-benzyloxycarbonyl-L-phenylglycine (Z-Phg)とアミノ酸(Val-OMe)のカップリングの研究を行いました。カップリングはDMFおよびDMF-DCM (1:9)中で0 ℃および20 ℃で行いました(**表.5**)。比較の為に、HATUを使用した同一条件下でもカップリングを行いました。ラセミ化は、^{1}H NMRにより確認されるDLジアステレオマーの存在によって調べました。0 ℃および20 ℃のACTU/PS-HOBt(HL)でキラリティは保持され、20 ℃のHATU(**表.5 項目2,4**)と比較してラセミ化のレベルは顕著に低くなりました。生成物の収率は、ACTU/PS-HOBt(HL)で類似しており、20 ℃の方が高収率でした。

表5 ラセミ化研究- ACTU/PS-HOBt (HL) を用いたZ-Phg-OHとVal-OMe·HClのカップリング

項目	溶媒	温度(℃)	ACTU/PS-HOBt(HL) DLジアステレオマー(%)	HATU DLジアステレオマー
1	DMF	0	0	8
2	DMF	20	0	29
3	DMF-DCM (1:9)	0	0	0
4	DMF-DCM (1:9)	20	<5	12

Z-PhgとVal-OMe HClのカップリング用について、ACTU/PS-HOBt(HL)カップリングで生じるラセミ化を、他のポリマー担持カップリング試薬によるラセミ化と比較しました(**表.6**)。DIC/DMAPをPS-HOBt(HL)(**表.6 項目2**)と共に用いた時よりACTU/PS-HOBt(HL)(**表.6 項目1**)を使用した時の方がラセミ化の程度は低くなりました。

表6 ポリマー担持カップリング試薬のラセミ化の比較

項目	カップリング試薬	DLジアステレオマー(%)	方法B
1	ACTU/PS-HOBt(HL)	0	67
2	DIC/DMAP/PS-HOBt(HL)	30	59
3	DIC/DMAP	33	65
4	PS-Carbodiimide	0	70

a Z-Phg-OH + Val-OMe HCl, 0 °C, DMF:DCM (1:9)

一般的な実験手順

Benzyl cyclopentylpropionamideの合成(方法 A)

反応容器中の200 mgのPS-HOBt(1 mmol/g、0.2 mmol)に、DMF1 mL中cyclopentylpropionic acid(34 mg、0.24 mmol)および2,6-lutidine (107 mg、1 mmol)の溶媒に加え、反応混合物を2分間撹拌しました。その後、DMF 1 mLにACTU (94 mg、0.2 mmol)を溶解した溶液を加え、反応混合物を40分撹拌しました。その溶液は排水し、レジンはDMF (3 x 3 mL、1回の洗浄につき5～7分)およびDCM (3 x 3 mL)で洗浄しました。DCM 2 mLにベンジルアミン(15 mg、0.14 mmol)を溶解した溶液にレジンを加え、反応混合物を16時間撹拌しました。その溶液を濾過してレジンを除去し、DCMで洗浄(3 x 3 mL)しました。
合わせた濾過溶液を濃縮し、収率92%(NMR純度>95%)で生成物benzyl cyclopentylpropionamideを得ました。

1-(Phenylacetyl)-4-phenylpiperazineの合成(方法 B)

反応容器中のPS-HOBt 200 mg(1 mmol/g, 0.2 mmol)に、DMF 1 mLにフェニル酢酸(82 mg, 0.6 mmol)と2,6-lutidine (86 mg, 0.8 mmol)を溶解した溶液を加え、反応混合物を2分間撹拌しました。その後、DMF 1 mLにACTU (188 mg, 0.4 mmol)を溶解した溶液を加え、反応混合物を40分間撹拌しました。その溶液は排水し、レジンはDMF(3 x 3 mL 1回の洗浄につき5～7分)およびDCM(3 x 3 mL)で洗浄しました。DCM 2 mLに1-phenylpiperazine (23 mg, 0.14 mmol)とトリエチルアミン(14 mg, 0.14 mmol)を溶解した溶液をレジンに加え、反応混合物を16時間撹拌させました。
その溶液を濾過してレジンをし除去し、DCMで洗浄(3 x 3 mL)しました。合わせた濾液を濃縮し、収率94%(NMR純度>95%)で生成物1-(Phenylacetyl)-4-phenylpiperazineを得ました。

ラセミ化研究

反応容器中のPS-HOBt 200 mg(1 mmol/g, 0.2 mmol)に、DMF 1 mLにN-benzyloxycarbonyl-L-phenylglycine (85 mg, 0.3 mmol)と2,6-lutidine (86 mg, 0.8 mmol)を添加した溶液を加え、反応混合物を2分間撹拌しました。その後、DMF 1 mLにACTU (94 mg, 0.2 mmol)を添加した溶液を加え、室温条件下で反応混合物を40分間撹拌しました。その溶液は排水し、レジンはDMF(3 x 3 mL 1回の洗浄につき5～7分)およびDCM(3 x 3 mL)で洗浄しました。DCM 2 mLにvaline methyl ester (23 mg, 0.14 mmol)とDIEA (36 mg, 0.28 mmol)を添加した溶液をレジンに加え、反応混合物を16時間撹拌しました。その溶液を濾過してレジンを除去し、DCMで洗浄(3 x 3 mL)しました。合わせた濾液を濃縮し、収率67%(NMR純度100%)で生成物Z-Phg-Val-OMeを得ました。

注文情報

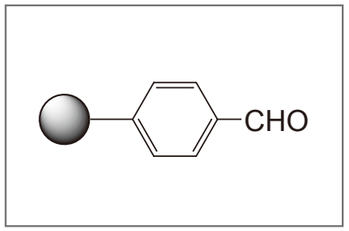
製品番号	数 量
800516	3g
800465	10g
800466	25g
800467	100g
800468	1000g

References

1. PS-HOBt(HL) technical information, page 45.
2. Pop, I. E; Deprez, B. P.; Tartar, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2594.
3. Hudson, D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 617.
4. Lannuzel, M.; Lamothe, M.; Perez, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6703.
5. PS-Carbodiimide technical information, page 26.
6. General procedure for amide synthesis with PS-Carbodiimide and HOBt in DMF: PS-Carbodiimide (2 equivalents), acid (1.5 equivalent) and HOBt (1.7 equivalent) were combined in 2 mL of DMF and agitated for 10 minutes. The amine (1 equivalent) was added and the reaction mixture agitated for 16 h. MP-Carbonate (2.5 equivalent relative to HOBt) was added to the mixture and the reaction agitated for 2 h. The solution was filtered and the solvent evaporated to obtain the amide product.
7. The method using PS-HOBt(HL) esters for distribution to multiple reaction wells or vessels is described in the PS-HOBt(HL) technical
8. information, page 45.
   Salvino, J. W.; Kumar, N. V.; Orton, E.; Airey, J.; Kiesow, T.; Crawford, K.; Mathew, R.; Krolikowski, P.; Drew, M.; Engers, D.; Krolikowski, D.;
9. Herpin, T.; Gardyan, M.; McGeehan, G.; Labaudiniere, R. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 691.
10. The amine hydrochloride impurity observed was always derived from the tertiary amine added in the acylation step.
    An alternative wash protocol was utilized prior to amine acylation in THF. The bound active ester was washed three times with THF-MeOH (2:1, 10 min per wash) and three times with THF.
11. Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397.

PS-Benzaldehyde

求核剤スカベンジャー



化学名	Polystyrene carboxaldehyde
レジンタイプ	1%架橋poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	1.3 mmol/g、最小容量 1.1 mmol/g (2,4-DNP誘導体の窒素の元素分析に基づく)
ビーズ径	75～150 ミクロン 100～200 メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	DCM (8.1 mL/g),DCE (7.4 mL/g), THF (7.3 mL/g), トルエン(7.0 mL/g),などのゲル状タイプポリスチレンを膨潤させる溶媒

■ 用途

・第一級アミンなどの求核剤の除去
・ヒドラジン、還元剤の除去

■ 除去の一般的条件

DCE中、求核剤に対して３当量、1～16時間

概　要

PS-Benzaldehyde[1,2]は、ベンズアルデヒドのレジン担持等価体です。このレジンは第一級アミン(第二級アミンから選択的に除去)、ヒドラジン、メルドラム酸や有機金属化合物などの炭素ベースの求核剤の除去を行うことができます。容量はフェニルヒドラジンの吸収に基づき、通常約1.2 mmol/gです。除去反応には通常、除去する基質１当量あたりレジン３当量を使用します。DCE, DCM, DMFなど種々の溶媒は、20～50 ℃の温度範囲で使用することができます。PS-Benzaldehydeは室温で安定であり失活は確認されていません。

一般的な実験手順

フェニルヒドラジン除去

DCE中PS-Benzaldehyde(３当量)を、触媒量の氷酢酸の存在下で、フェニルヒドラジン(１当量)と反応させました。反応はTLCでモニターし、室温で約１時間撹拌した後、基質がないことを確認しました。(**表１、項目４**)この反応は50 ℃で１時間加熱することにより、酢酸なしでも実施できます。(**表１、項目５**)

種々の基質の除去

PS-Benzaldehyde (３当量)を、必要に応じて触媒と共にDCE溶液に加えました。混合物を指定された時間と温度で撹拌し、濾液をTLCで分析して基質の消失を確認しました。

表1 PS-Benzaldehydeによる求核剤の除去の比較試験

項目	除去される物質	当量	溶媒	添加物	温度 (℃)	除去率 (%)*	時間 (h)
1	Phenylmagnesium chloride	1.0	THF	—	20	100	0.5
2	p-Toluenesulfonyl hydrazide	1.0	DCE	AcOH	50	100	2.0
3	Meldrum's acid	1.0	DCE or DMF	TEA	50	100	1.0
4	Phenylhydrazine	1.0	DCE or DMF	AcOH	20	100	1.0
5	Phenylhydrazine	1.0	DCE	—	50	100	1.0
6	Tryptamine	1.0	DCM	MeOH	20	100	18

*TLCで基質が確認できなくなった時点で反応完了と判定しました。(Merckシリカゲル60 F254プレートを使用。)
また、検出には短波UVまたはヨウ素を用いました。Phenylmagnesium chlorideの除去は、一定量をベンゾフェノンで反応停止させ、続いてTLC分析を行い、基準のトリフェニルメタノールと比較してモニターしました。

■ 注文情報

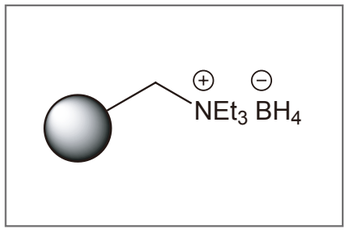
製品番号	数　量
800502	3g
800360	10g
800361	25g
800362	100g
800363	1000g

■ References

1. Kaldor, S. W.; Seigel, M. G.; Fritz, J. E.; Dressman, B. A.; Hahn, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7193.
2. Frechet, J.M.; Schuerch, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492.

MP-Borohydride

還元剤



化学名	Macroporous triethylammonium methylpolystyrene borohydride
レジンタイプ	マクロ多孔質ポリスチレン
容量	2.5～3.5 mmol/g (滴定に基づく)
ビーズ径	350～1250 マイクロ 18～52 メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	THF (2.9 mL/g), DCM (3.4 mL/g), MeOH (3.4 mL/g), DMF (2.9 mL/g)

■ 用途

・カルボニル化合物の還元
・アジド、オキシムの還元；共役エノンの不飽和アルコールへの還元

■ 還元的アミノ化の一般条件

EtOH中、カルボニル化合物 1.2 mmol、第一級または第二級アミン 1.0 mmol、AcOH 0.1 mL、室温、4時間。その後、1.5 mmolのMP-Borohydrideを加え、室温で一晩穏やかに撹拌。

概　要

MP-Borohydrideはテトラアルキルアンモニウム水素化ホウ素のレジン担持等価体である、マクロ多孔質のレジン担持水素化ホウ素です。担持水素化ホウ素は、カルボニル化合物やイミンの還元、アルデヒドやケトンの還元的アミノ化に使用される汎用還元剤です。[1,2,3] レジンは、遷移金属塩と併せて、オキシム、アジドおよびハロゲン化アルキルの還元など、他の多数の重要な還元用途[4,5,6]にも使用することができます。還元生成物は単純な濾過作業でレジンから分離できます。

還元的アミノ化

結晶化及びフラッシュクロマトグラフィーに加えて、還元的アミノ化生成物はMP-TsOH(65)を用いたアミンのキャッチ＆リリースによって精製することができます。[7] 第一級アミンを出発物質として過剰に使用する還元的アミノ化の場合、第二級アミン生成物から過剰な第一級アミンを除去するためにPS-Benzaldehydeを使用することができます。またMP-Borohydrideは、チタン(IV)イソプロポキシドと共に使用し、アルデヒドやケトンの還元的アミノ化を行うことができます。この方法の詳細についてはPS-DEAM製品ページ：37ページを参照してください。他の市販のレジン担持水素化ホウ素試薬とは異なりMP-Borohydrideは臭いが少ないのも特徴です。

容量および安定性

レジンの水素化ホウ素含有量は塩酸1 Mを加えて水素放出量を測定して確認しました。レジンは5 ℃で少なくとも4カ月間安定であることがわかりました。(安定性試験は継続中です。)

一般的な実験手順

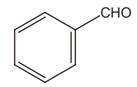
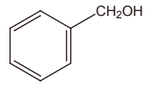
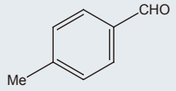
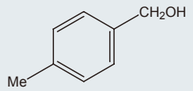
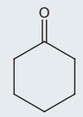
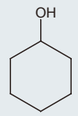
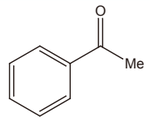
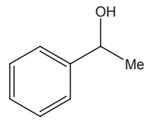
アルデヒドの還元（表1、項目1）

MeOH (5 mL)中のベンズアルデヒド(0.1 g, 1.0 mmol)およびMP-Borohydride (2.6 mmol/g, 0.2 g, 0.5 mmol)の混合液を室温で3時間撹拌しました。その溶液は濾過し、DCMでレジンを洗浄(2 x 3 mL)しました。合わせた溶液を濃縮し、収率89%、GC純度98%でベンジルアルコールを得ました。

ケトンの還元（表1、項目4）

無水MeOH(5 mL)中のシクロヘキサノン(0.1 g, 1.0 mmol)およびMP-Borohydride (2.6 mmol/g, 0.3 g, 0.78 mmol)の混合物を室温で8時間撹拌しました。その溶液を濾過し、DCMでレジンを洗浄(2 x 3 mL)しました。合わせた溶液を濃縮し、収率89%およびGC純度96%のシクロヘキサノールを得ました。

表1 MP-Borohydrideを用いたカルボニル化合物の還元

項目	カルボニル化合物	還元生成物	時間(h)	収率(単離後) (%)	純度(GC) (%)
1			3	89	98
2			3	85	100
3	$CH_3(CH_2)_4CHO$	$CH_3(CH_2)_4CH_2OH$	3	80	98
4			8	85	96
5			14	—	6

■ 注文情報

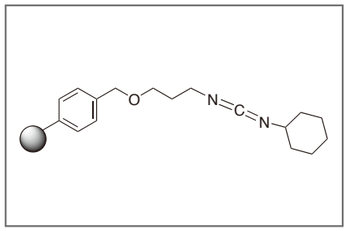
製品番号	数　量
800512	3g
800401	10g
800402	25g
800403	100g
800404	1000g

■ References

1. Gibson, H. W.; Bailey, F. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 815.
2. Habermann, J.; Ley, S. V.; Scott, J. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, *1*, 1253.
3. Ley, S. V.; Schucht, O.; Thomas, A. W.; Murray, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, *1*, 1251.
4. Yoon, N. M.; Park, K. B.; Gyoung, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5367.
5. Kabalka, G. W.; Wadgaonkar, P. P.; Chatla, N. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 293.
6. Yoon, N. M.; Choi, J.; Ahn, J. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3490.
7. MP-TsOH(65) : Part Numbers: 800478, 10g; 800479, 25g; 800480, 100g; 800481, 1000g (page 102)

PS-Carbodiimide

レジン担持カップリング試薬



化学名	N-Cyclohexylcarbodiimide-N'-propyloxymethyl
レジンタイプ	1%架橋poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 1.3 mmol /g, 最小ロード 1.1 mmol/g(AcOHからのAc_2O精製に基づく。^1H NMRで測定。)
ビーズ径	75～150 ミクロン 100～200 メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	DCM (7.0 mL/g), DCE (7.4 mL/g), THF (6.9 mL/g), トルエン (4.5 mL/g) など、ポリスチレンを膨潤させる溶媒

■ 用途

・アミド化反応およびエステル合成のカップリング試薬
・ペンタフルオロフェニル(PFP)活性エステル形成

■ 典型的な酸/アミン結合

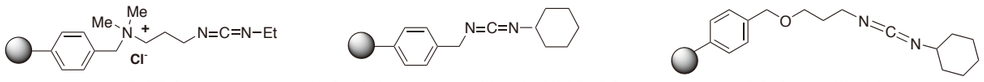
DCM中 レジン2当量、酸 1.5当量、アミン 1.0当量を室内で一晩反応させる

概　要

アミド化反応はアミンと酸をカップリングする反応であり、容易に新規化合物を合成することが出来るため頻繁に行われる反応ですが、アミド化反応に使用するCarbodiimide系の試薬(DCC、DIC) は反応終了後 、尿素 を生成します。反応性の高いDCCを使用した場合に生成される尿素は水相にも有機相にも溶けず後処理をする際に問題になります。しかし、液相合成用レジンを用いて反応が行うとこのような後処理は問題にならず、濾過、濃縮という簡単な手順で高純度のアミド化合物を得ることが出来ます。

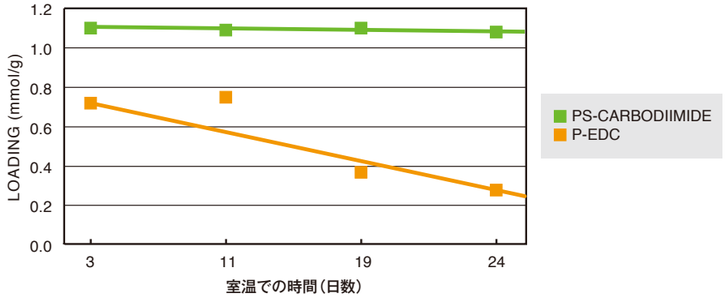
PS-Carbodiimideはアミド、エステル、活性エステルの合成に用いる連結された中性のカルボジイミドです。カルボジイミドのロード量は^1H NMRによって測定しました。($CDCl_3$中のAc_2O生成)。[1]
アミドの形成はHOBtを用いなくても(方法AおよびB)、HOBtを用いても(方法C)実施できます(**表.1** および**2**)。MP-CarbonateかPS-Trisamineを使用して反応後に過剰なHOBtを除去することができます。[2] PS-Carbodiimideは、N-Cyclohexylcarbodiimide-N' -Me のPSレジン[3]および第四級のカルボジイミドレジンP-EDC[4]と比較して、優れた結果をもたらすことがわかりました。(**図.1,表.1**)一般に、PS-Carbodiimideを用いると、残存したアミンあるいはカルボン酸は確認されず高収率および高純度のアミドを生成することがわかりました。カルボン酸は通常アミンと比較して過剰に使用されますが、後処理のときもレジンに結合したままです。

図1 カルボジイミドレジンの構造



P-EDC　　N-Cyclohexylcarbodiimide-N'-Me PS　　PS-Carbodiimide

図2 PS-CarbodiimideおよびP-EDCの室温での安定性比較



反応式1 PS-Carbodiimideを使用したアミドの合成

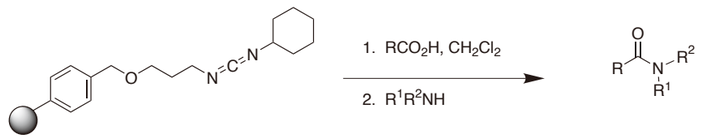


表1 3つの異なるカルボジイミドレジンにおけるアミド合成の結果(方法A)

項目	レジン	酸	アミン	HPLC 純度[a](%)	GC アミン[b]残存率(%)	収率 (単離後)(%)
1	PS-Carbodiimide	3,3-Diphenylpropionic	1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline	90	0	86
2	N-Cyclohexyl-N'Me			90	11	85
3	P-EDC			88	7～20	73
4	PS-Carbodiimide	3,3-Diphenylpropionic	3,3-Diphenylpropylamine	100	0	86
5	N-Cyclohexyl-N'Me			100	10～25	77
6	P-EDC			84	30	72
7	PS-Carbodiimide	3-Iodobenzoic acid	Benzylamine	100	0	90
8	N-Cyclohexyl-N'Me			93	10～20	72
9	P-EDC			94	10～20	60
10	PS-Carbodiimide	3-Iodobenzoic acid	1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline	98	0	88
11	N-Cyclohexyl-N'Me			18	96	75
12	P-EDC			10	97	73
13	PS-Carbodiimide	Boc-Phe-OH	3,5-Dimethylaniline	100	0	89
14	N-Cyclohexyl-N'Me			98	0	83
15	P-EDC			96	0	76

a HPLC分析 : Microsorb C183μ (100 Å)カラム 0.1%TFAを含有するACN、10-100%、10分
b GC分析 : HP-5 phenylmethylsiliconeカラム、120-300 ℃、20 ℃/分、10分

表2 PS-Carbodiimideを使用したアミド形成(方法BおよびC)

項目	方法	酸	アミン	HPLC 純度[a](%)	GC アミン[b]残存率(%)	収率 (単離後)(%)
1	B	3,3-Diphenylpropionic	1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline	95	5	81
2	C			85	0	88
3	B	3,3-Diphenylpropionic	Benzylamine	80	0	95
4	C			85	0	92
5	B	3-Iodobenzoic acid	1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline	96	5	96
6	C			85	0	96
7	B	3-Iodobenzoic acid	Benzylamine	94	16	94
8	C			98	0	94

a HPLC分析 : Microsorb C183μ (100Å)カラム 0.1%TFAを含有するACN、10-100%、10分
b GC分析 : HP-5 phenylmethylsiliconeカラム、120-300 ℃、20℃/分、10分

また、PS-Carbodiimideは、ペンタフルオロフェニル(PFP)活性エステル(**表.3**)およびN-hydroxysuccinimidylエステルの合成にも使用できます[5]。
4 ℃で2年間保存した場合、活性を95%以上維持できます。

反応式2 PS-Carbodiimideを使用した活性化PFPエステルの合成

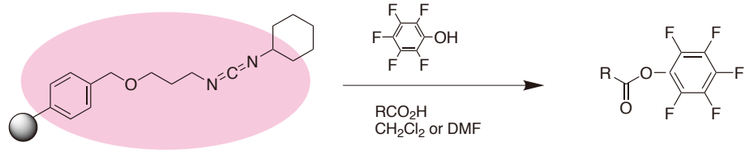


表3 PS-Carbodiimideを使用したPFPエステル形成

項目	酸	HPLC純度[a](%)	回収率(分離後)(%)
1	Fmoc-L-Alanine	83	89
2	3-Iodobenzoic	98	98
3	2-Phenylpropionic	84	96
4	3,3-Diphenylpropionic	93	96

a HPLC分析：Microsorb C18 3 μ (100 Å)カラム 0.1%TFAを含有するACN、10～100%、10分

一般的な実験手順

アミドの合成

● 方法A

PS-Carbodiimide（2当量）を脱気した反応容器に添加しました。DCM（必要であれば10%DMFを添加）中の酸（1.5当量）を乾燥レジンに加え、混合物を室温で撹拌しました。5分後、DCMに添加したアミン（1.0当量）を加え、室温で12時間撹拌してアミド生成物を得ました。典型的な反応溶剤の量はレジン1 g当たり10 mLです（**反応式.1**）。

● 方法B

DCM（必要であれば10%DMFを加える）に添加したアミン（1.0当量）および酸（1.5当量）を脱気した反応容器に入れ、混合物を室温で10分間撹拌し、その後PS-Carbodiimide（2当量）を、レジン1 g当たり10 mLの反応溶液とともに加えました。次にその反応物を一晩撹拌しました。

● 方法C

PS-Carbodiimide（2当量）、酸（1.5当量）、HOBt（1.7当量）をDCM中に加え、脱気した反応容器に入れ5～10分撹拌した後、アミン（1.0当量）を加えました。その反応物を室温で一晩撹拌しました。

反応後処理の基本手順

反応混合物を濾過し、アミド生成物を濾液後の濾液中から回収します。レジンを反応溶媒（溶解性により必要に応じてDCMまたはDCM-DMF）で2回洗浄します。通常、生成物の純度および未反応物のアミンの存在（あれば）を確認するために、合わせたフラクションから得たサンプルを濃縮前にGCで分析します。濃縮することにより、高収率のアミド生成物が得られます。

ペンタフルオロフェノールエステル形成

脱気した反応容器にPS-Carbodiimide（1.6当量）を加えました。DMFまたはDCM中の酸（1.3当量）を、乾燥レジンに加え、混合物を室温で5分間撹拌し、続いてPFP（1.0当量）を加えました。室温で18時間置いた後、活性エステル生成物を濾過してレジンを除去し、DCMまたはDMFでレジンを2回洗浄しました。HPLC分析では、活性エステルの純度は89～98%でした。（**反応式.2**）

■ 注文情報

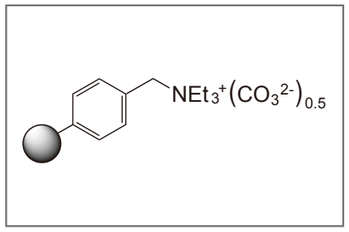
製品番号	数　量
800508	3g
800369	10g
800370	25g
800371	100g
800372	1000g

■ References

1. Parlow, J. J.; Mischke, D. A.; Woodard, S. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5908.
2. Flynn, D. L.; Devraj, R. V.; Naing, W.; Parlow, J. J.; Weidner, J. J.; Yang, S. *Med. Chem. Res.* **1998**, *8*, 219.
3. Weinshenker, N. M.; Shen, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3281.
4. Desai, M. C.; Stramiello, S. L. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7685.
5. Adamczyk, M.; Fishpaugh, J. R.; Mattingly, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8345.

MP-Carbonate

レジン担持塩基



化学名	Macroporous triethylammonium methylpolystyrene carbonate (0.5%無機帯電防止剤)
レジンタイプ	マクロ多孔質poly(styrene-co-divinylbenzene
容量	標準容量 2.8 mmol/g、最小容量 2.5 mmol/g (窒素の元素分析に基づく)
ビーズ径	380～1250 ミクロン 18～52 メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	DCM (3.0 mL/g), DCE (3.0 mL/g), THF (2.8 mL/g), DMF (2.9 mL/g)

■ 用途

・一般塩基
・アンモニウム塩の中和
・酸および酸性フェノールの除去
（不溶性アミン塩酸塩の中和には、反応用の可溶性塩基としてDIEA 0.05～0.1当量を使用する必要がある）

■ 代表的な除去方法

基質に対して3当量、20℃、0.5～2時間

概　要

MP-Carbonateはテトラアルキルアンモニウム炭酸塩のレジン担持等価体であるマクロ多孔質ポリスチレン陰イオン交換レジンです。MP-Carbonateは、反応の停止剤、アミン塩酸塩の中和、またはカルボン酸や酸性フェノールなど様々な酸性の分子を除去するための、一般塩基として用いられます。過剰なカルボン酸あるいは酸性フェノール（例：フェノール、ニトロフェノール）を溶液から除去するには、一般的にMP-Carbonate3～4当量が必要です。嵩高いフェノールの除去にはレジンの量を増やす必要があり、通常、MP-Carbonateが最大で5倍過剰に必要です。完全除去には30分から2時間かかります。除去完了後、レジンをDCM,THFまたはEtOH等の適切な溶媒で3回洗浄します。代表的な酸およびフェノールの除去の例を**表.1**に示します。

表1 MP-Carbonateを用いた酸、フェノールの除去

置換基	MP-Carbonate(当量)	時間(h)	除去率(%)
Benzoic acid	3	1	100
Hexanoic acid	4	1	100
Bromobenzoic acid	3	1	100
Phenol	4	1	100
Nitrophenol	2	1	100
2-Allylphenol	6	1	93
2,6-Dimethylphenol	7	1	80

＊ 使用溶媒：DCM

トリアルキルアンモニウム塩の中和

MP-Carbonateはフリーのアミノ基を生成するためのトリアルキルアンモニウム塩の中和（例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩）にも役立ちます。反応物には中和反応基質、生成物、揮発性アミンのアンモニウム塩（例：DIEAまたはTEA）などが含まれています。TEAの場合は水処理を避け、濃縮段階で中和やアミン除去を行うことができます。アンモニウム塩が不溶性の時には、触媒量のDIEA(0.05～0.1当量)を反応用の可溶性塩基として加えることができます。

一般的な実験手順

アミン塩酸塩の中和

DCMまたはMeOH中のMP-Carbonate（4当量）により、エフェドリン塩酸塩（1当量）を中和して遊離させたアミンへの反応を1時間行いまいた。エフェドリン塩酸塩はDCMに溶けないため、触媒量のDIEA（0.05当量）を反応用の塩基として加えました。DIEAは揮発性であるため、サンプル濃縮中に除去することができました。レジンは濾過して除去し、DCMで2回洗浄しました。濾液を濃縮して収率100%（MeOH）および収率82%（DCM）（NMR精製度：100%）でエフェドリンを得ました。

注文情報

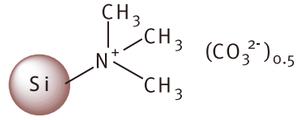
製品番号	数　量
800493	3g
800267	10g
800268	25g
800269	100g
800314	1000g

References

1. Parlow, J. J.; Naing, W.; South, M. S.; Flynn, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7959.

Si-Carbonate (Si-TMA-CO_3)

スカベンジャー/塩基



化学名	Silica Trimethylammonium Carbonate, (Si-Carbonate;Si-TMA(CO_3^{2-})$_{0.5}$; Si-CO_3)
担持体タイプ	シリカ
容量	標準ロード 0.6 mmol/g、0.2 mmol/g (交換容量)
サイズ	64 μm
外観	易流動性の灰色粉末
使用溶媒	MeOH, EtOH, DCM, DCE

用途

・有機混合物の反応停止剤、中和、脱塩に用いる第四級陰イオン交換体
・カルボン酸、ボロン酸、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド、イミダゾールおよびフェノールなどの有機酸のスカベンジャー
・反応を促進する塩基（例：鈴木カップリング反応）

概　要

ISOLUTE® Si-Carbonate [Si-TMA(CO_3^{2-})$_{0.5}$]は、有機混合物の反応停止剤、中和、脱塩に用いる第四級陰イオン交換体として従来使用されてきたテトラメチルアンモニウム炭酸塩の担持等価体です。近年、鈴木カップリング反応を促進させる際の塩基として、またアミドおよびビアリール類の有機酸除去としてなど、より多様な用途が報告されています。

有機酸スカベンジャーとしてのISOLUTE Si-Carbonate

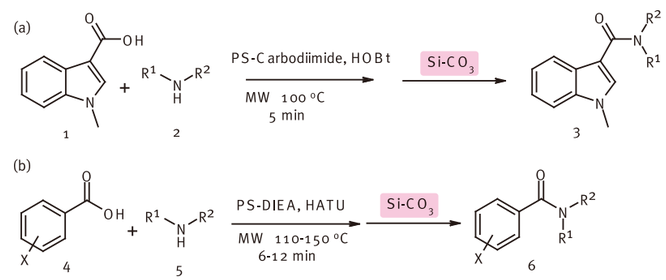
ISOLUTE® Si-Carbonateは、カルボン酸、ボロン酸、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド、さらにはイミダゾールやフェノールなどの酸性基(pKa 範囲：9.0～0.4)を反応混合物から除去します。バッチ式処理と比較して、ISOLUTE Si-Carbonateを充填したカラムに通す方法は有機酸を除去するのに適しています。これはバッチ方式ではプレート数が1つであるのに対して、フロー式ではより多くのプレートが利用できるからです。

用途

ISOLUTE Si-Carbonateを、アミド類の迅速精製に使用しました。**図.1 (a)**[1]または**(b)**[1]で示された例では、マイクロウェーブ液相合成(PS-Carbodiimide[3]またはPS-DIEA[4]を使用)により調整したアミド類に残った過剰なHOBt/HATU[2]およびカルボン酸を、ISOLUTE Si-Carbonateに充填したカラムに反応混合物を通して濾過することによって完全に除去することができました。

N-メチルアニリンおよびベンジルアミンの場合のように、変換が不完全な場合には、未反応のアニリンはISOLUTE Si-TsOH (SCX-3)[5]のショートカラムに反応混合物を通して濾過することにより除去することができました。(**図2**)

図1 ISOLUTE Si-Carbonateを用いた過剰なカルボン酸およびHOBtの除去
(マイクロウェーブアミドカップリングでの反応物の精製)



まとめ

EtOH-DME (1:1)中のPS-PPh3-Pd / Cs2CO3を使用して130 ℃で 10分間、鈴木カップリング反応を行った後、**図2**に示すように、ISOLUTE Si-Carbonateを過剰なボロン酸の除去に使用した結果、優れた収率・純度で生成物が得られました。(**表.1**)

図2 ISOLUTE Si-Carbonateを用いた過剰/未反応のボロン酸の除去
(マイクロウェーブ鈴木カップリングでの反応物の精製)

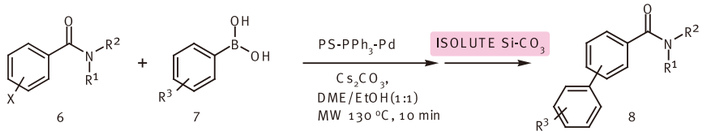
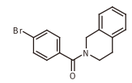
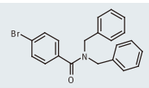
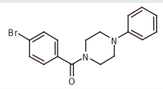
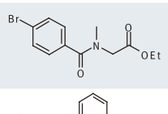
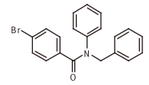
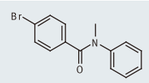


表1 Si-Carbonateを用いたボロン酸除去の結果

生成物[6]	構造	条件	収率(%)[a]	MS(M+1)[b]
a		110 ℃, 6 min	99	316
b		110 ℃, 6 min	91	379.9
c		110 ℃, 6 min	97	344.9
d		110 ℃, 6 min	90	299.9
e		150 ℃, 12 min	57	365.8
f		150 ℃, 12 min	59	289.9

＊ 反応は、2〜5mL反応バイアルを用い、バイオタージマイクロウェーブシステムにおいて110〜150℃で反応を行いました。
a 収率および純度はLC/MS と UV分析(220 および 254 nm)により測定。
b LC/MS は Xterra® MS C18 3x50 mm, 3.5 μmで実施。移動相 : A : 5% ACN中 0.5 mM CH_3COONH_4, B : ACN中 0.5 mM CH_3COONH_4,
グラジエント: 10〜100 ℃, 5 分間 Micromass® ZQ (Waters).

注文情報

製品番号	数 量
9510-0010	10g
9510-0025	25g
9510-0100	100g
9510-0500	500g
9510-1000	1000g

SPEカラムフォーマット

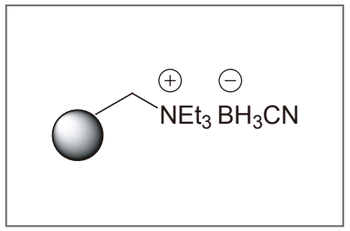
製品番号	数 量
510-0050-B	500mg/3mL
510-0100-C	1g/6mL
510-0200-C	2g/6mL
510-0050-BG	500mg/3mL(tab-less)
510-0100-CG	1g/6mL(tab-less)
510-0200-CG	2g/6mL(tab-less)

References

1. N, N-(diisopropyl)aminomethylpolystyrene (PS-DIEA) in acetonitrile and excess of carboxylic acid (4-bromobenzoic acid) were reacted with hindered amides and anilines using microwave heating. The combination of MS with HATU/PS-DIEA resulted in higher purity and yield of these amides compared to the combination of PS-Carbodiimide/HOBT or HATU/DIEA.
2. Carpino, L.A.; El-Faham, A.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1995**, *117(19)*, 5401-5402
3. PS-Carbodiimide: Part Numbers 800508 (3g); 800369 (10g); 800370 (25g); 800371 (100g); 800372 (1000g) (page 28)
4. PS-DIEA: Part Numbers 800494 (3g); 800279 (10g); 800280 (25g); 800281 (100g); 800312 (1000g) (page 42)
5. ISOLUTE Si-TsOH (SCX-3): Part Numbers 9537-0010 (10g); 9537-0025 (25g); 9537-0100 (100g); 9537-0500 (500g); 9537-1000 (1000g); 533-0050-B (SPE, 500mg/3mL); 533-0100-C (SPE, 1g/6mL)
   PS-PPh3-Pd: Part Numbers 800473 (1g); 800474 (10g); 800475 (25g); 800476 (100g) (page 64)
6. ISOLUTE is a registered trademark of Biotage.

MP-Cyanoborohydride

還元剤



化学名	Macroporous triethylammonium methylpolystyrene cyanoborohydride (0.5%無機帯電防止剤)
レジンタイプ	マクロ多孔質poly (styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 2.3 mmol/g、最小ロード 2.0 mmol/g (酸/塩滴定に基づく)
ビーズ径	350〜1250 ミクロン 18〜52 メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	DCM (3.0 mL/g), DCE (3.0 mL/g), THF (2.8 mL/g), DMF (2.9 mL/g)

■ 用途
・還元的アミノ化；第一級および第二級アミンの還元的メチル化
・イミンの還元；共役エノンの不飽和アルコールへの還元

■ 還元的アミノ化の一般的条件
THF中、カルボニル化合物 1.2 mmol、第一級および第二級アミン 1.0 mmol、AcOH1.0 mL、MP-Cyanoborohydride2.5 mmolを室温で一晩撹拌。

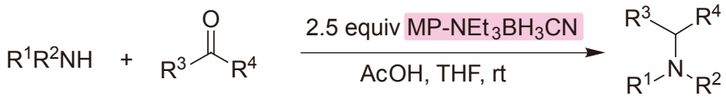
概 要

MP-Cyanoborohydrideはマクロ多孔質ポリマー担持シアノ水素化ホウ素であり[1]、テトラアルキルアンモニウムシアノ水素化ホウ素のレジン担持等価体です。担持シアノ水素化ホウ素は、汎用還元剤[2,3]としてカルボニル化合物の還元的アミノ化やイミン還元に利用できます。また、レジン担持シアノ水素化ホウ素はその他多くの重要な還元反応に利用することができます。[1] 例としては、α,β-不飽和カルボニル化合物の、対応する不飽和アルコールへの還元、ピリジニウムイオンのテトラヒドロピリジン誘導体への変換、脱ハロゲン反応などがあります。レジン担持試薬を使用することにより反応後処理は、非常に簡便に行うことができます。特に、低分子シアノ水素化ボロンナトリウムと比べると、毒性の強いシアン化物が反応後処理時に放出されないので生成物を汚染せず、ユーザーへの危険性もないと報告されています。

還元的アミノ化

還元的アミノ化にMP-Cyanoborohydrideを使用するための一般的なプロトコルは**表.1**にまとめています。反応は限定試薬に対してMP-Cyanoborohydride2.5当量を用いて行います。*第二級アミンの合成で過アルキル化を抑制するためにカルボニル化合物を限定試薬として使用します。第三級アミン合成では、カルボニル化合物を過剰に使用するため、MP-TsOHカートリッジあるいは市販のSCXカートリッジを用いたキャッチ＆リリース精製を行います。反応はイミンまたはイミニウムイオン形成を促進するために少なくとも5当量のAcOHを用いて行われます。これによってMP-Cyanoborohydrideを用いた還元を行います。DCEよりもTHFの方が、反応性アミン存在下では安定性が高いため使用をお奨めします。

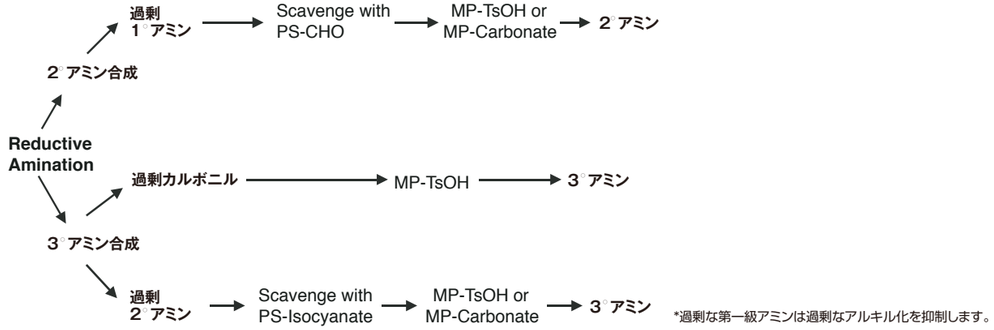
表1 化学量論の違いによる除去/精製



アミン	カルボニル	アミン：カルボニルの化学量論	AcOH (%)	スカベンジャーレジン	最終精製での使用レジン
1°	Aldehyde	1.2 : 1	25	PS-Benzaldehyde or MP-TsOH	MP-Carbonate
1°	Ketone	1.2 : 1	23	PS-Benzaldehyde	MP-TsOH or MP-Carbonate
2°	Aldehyde	0.8 : 1	5	—	MP-TsOH
2°	Ketone	0.8 : 1	5	—	MP-TsOH

還元完了後、化学量論によって粗反応混合物は酢酸塩である生成物アミンや、過剰アミン、過剰なカルボニル化合物を含んでいます。ここから、最終精製の方法がいくつかあります(**図.1**)。

図1 化学量論の違いによる除去/精製方法



*過剰な第一級アミンは過剰なアルキル化を抑制します。

第二級アミンの合成

過剰アルキル化を最小限にとどめることは、第一級脂肪族アミンの還元的アルキル化において重要な検討事項です。モノアルキル化への選択性を向上させるためアミンを20%過剰に使用し、還元的アミノ化反応を25%AcOH-THF溶媒混合液中、室温で一晩行いました。生成混合物は過剰な第一級アミンを選択的に除去するためにPS-Benzaldehydeで処理しました。これらの反応で、アミンを完全除去するために25%AcOH-THFを使用しました。還元アミノ化段階に必要なAcOHはわずか5当量であるため、濃度を25%に保つ必要があるため追加のAcOHはスカベンジャーレジンとともに追加してください。濾過および濃縮後に、残存物をDCMに溶かし、中和をMP-Carbonate、あるいはMP-TsOHまたはSCXカートリッジ(例：ISOLUTE SCX-2)[5]を使ったキャッチ＆リリース精製を行うことによって、良好～優れた収率・純度のアミノ基フリーの生成物アミンを得ることができました。

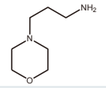
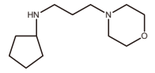
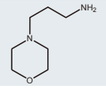
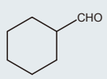
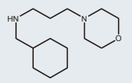
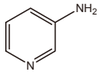
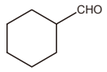
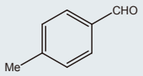
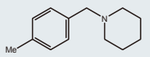
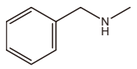
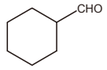
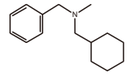
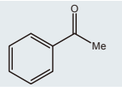
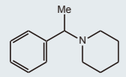
同プロトコルを第一級アミンの還元的アルキル化を例にして示しました(**表.2, 項目1～3**)。シクロペンタノンの還元的アルキル化では高純度・高収率が実現しました。シクロヘキサンカルボキシアルデヒドを用いたN-(3-aminopropyl)morpholineの反応により約30%過剰にアルキル化した生成物が得られました。3-アミノピリジンの場合には、この低い反応性を示す複素環アミンのイミン形成を促進させるために25%AcOH中で還元的アミノ化を行いました。目的のアミンを高収率・高純度で得るために、過剰のアミンとカルボニル化合物の両方を除去するため、PS-BenzaldehydeとPS-TsNHNH$_2$の混合物を利用しました。**表.2**で示された3つの例において第二級アミンを中和するためにMP-Carbonateを使用しました。

第三級アミンの合成

AcOH 5当量、アミンを限定試薬としてアルデヒドおよびケトンと第二級アミンを用いた還元的アミノ化を行いました。MP-TsOHカートリッジを使用したキャッチ＆リリースによって不純物から生成物のアミンを精製しました。反応完了時、溶液を濾過して使用済みのレジンを除去し、濾液をMP-TsOHカートリッジに通過させた後、不純物を除去するためにDCMで洗浄しました。生成物の第三級アミンを2 Mのアンモニアメタール溶液でMP-TsOHから溶出し、濃縮して乾燥させ、フリーのアミンとして分離しました。

p-トルエンアルデヒドでピペリジンの還元的アルキル化を行い、高収率・高純度で目的の第三級アミンを得たことで、基本手順が応用できることを実証することができました(**表.2、項目4**)。シクロヘキサンカルボキシアルデヒドの還元的アミノ化によって実証されたように、不飽和環状第二級アミン(例：N-benzylmethylamine)も、基質として有効です(**表.2,項目5**)。その手順は一般的なケトンに有効ですが、低反応性ケトンにはより厳密な環境設定が必要です。ピペリジンによるアセトフェノンの還元的アミノ化は、65 ℃でEtOH中5当量のAcOHで成功しました(**表.2,項目6**)[a]。

表2 アミンの還元的アルキル化

項目	出発アミン	カルボニル化合物	生成物アミン	収率(%)(単離後)	純度(%)
1				97	99
2				88	71[a]
3				85	100
4				81	97
5				87	97
6[b]				74	98

a 主要な不純物はジアルキル化生成物
b アセトフェノンに必要な条件はAcOH 5当量,EtOH,65 ℃

カルボニル化合物が塩基部分を含んでいる場合、選択的なキャッチ＆リリース精製の効果はあまり期待できません。また、還元的アミノ化では過剰量の第二級アミンを使用し、PS-Isocyanateで精製することを推奨します。濃度が高いと除去段階でアセトアミドが生成される場合があるため、AcOHが5当量を超えないことが重要です。フリーのアミンは、除去後にMP-Carbonateで中和するかキャッチ＆リリース精製を行うことで単離できます。

ボロン不純物

元素分析によりボロンの存在の有無についてアミン生成物をテストしました。キャッチ＆リリース精製を使用した時、サンプル中に存在するボロン濃度は10 ppm未満でした。MP-Carbonateによる中和後のボロン酸濃度は、200 ppmでした。これら両方の値は粗生成物中のボロン濃度(全体として0.2～0.4重量%濃度の範囲)をはるかに下回っていました。したがってボロン不純物を除去するため、キャッチ＆リリース精製または中和を行うことが重要です。シアン化試験紙で粗サンプルの遊離シアン化物の試験を行った結果、濃度は15 ppm未満でした。

一般的な実験手順

第一級アミンの還元的アルキル化(表.2、項目1)

N-(3-aminopropyl)morpholine (1.2 mL, 0.60 mmol)の0.5 M THF溶液に、シクロペンタノン(0.05 mmol)の0.5 M THF溶液1.0 mL,AcOH,1.0 mLのTHF 1.0 mLを加えました。MP-Cyanoborohydride(0.5 g,2.5 mmol/g,1.25 mmol, 2.5当量)を加え、その反応物を室温で16時間撹拌しました。反応混合物に、除去反応を行うため、PS-Benzaldehyde (0.5 mmol)を加え、室温で16時間撹拌しました。溶液を濾過し、濾液を濃縮して乾燥させました。粗生成物を2 mLのTHFで希釈し、0.89 gのMP-Carbonate (2.8 mmol/g, 2.5 mmol)を加えました。生成物の第二級アミンはガスクロマトグラフィーおよび^{1}H NMRによって確認しました。

第二級アミンの還元的アルキル化(表2、項目4)

ピペリジン(1.0 mL, 0.5 mmol)の0.5M THF溶液に、p-tolualdehyde(0.6 mmol), 0.14 mL AcOH(5当量),THF 0.75 mLを加えました。MP-Cyanoborohydride(0.5 g, 2.5 mmol/g, 1.25 mmol, 2.5当量)を加え、室温で16時間撹拌しました。その反応物を濾過し、DCMで前処理済みのMP-TsOH カラム(1 g)に通しました。流速は、1 mL/minに調整し、後の溶出段階では全てこの流速を用いました。カートリッジはDCM(20 mL)で洗浄し、洗浄液は廃棄しました。生成物の第三級アミンを2 M アンモニアメタノール溶液 (5 mL)を用いてリリースし、次にMeOH(15 mL)を流しました。目的の第三級アミンをアミノ基フリーで得るために、混合溶離液を真空中で濃縮しました。生成物の第三級アミンはガスクロマトグラフィーおよび^{1}H NMRによって確認しました。

注文情報

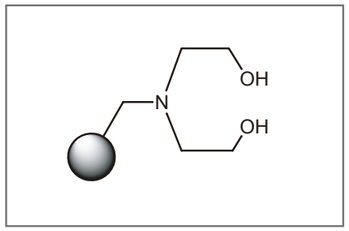
製品番号	数　量
800511	3g
800405	10g
800406	25g
800407	100g
800408	1000g

References

1. Hutchins, R. O.; Natale, N. R.; Taffer, I. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 1088.
2. Ley, S. V.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Gervois, A-G.; Hall, B. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *1*, 2239.
3. Habermann, J.; Ley, S. V.; Scott, J. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *1*, 3127.
4. Catch and release purification is described in the MP-TsOH technical section. The MP-TsOH column was conveniently prepared by adding 0.7 g of resin to a 6 mL isolute filtration column (Part Number 120-1113-C) fitted with a universal PTFE stopcock (Part Number 121-0009). Alternatively, MP-TsOH cartridges (Part Number 800477-0050-C) can be used.
5. ISOLUTE SCX-2 (Part Number 532-0050-C). For examples of SCX in purification of amines: Lawrence, R. M.; Biller, S. A.; Fryszman, O. M.; Poss, M. A. Synthesis 1997, 553. Siegel, M. G.; Hahn, P. J.; Dressman, B. A.; Fritz, J. E.; Grunwell, J. R.; Kaldor, S. W. *Tetrahedron Lett* **1997**, *38*, 3357.
6. An alternative method for reductive amination of sterically hindered ketones utilizes MP-Borohydride in the presence of titanium(IV) isopropoxide.
   The titanium is removed by PS-DEAM in a subsequent scavenging step. Details are provided in the PS-DEAM technical section. (page 37)

PS-DEAM

金属スカベンジャー



化学名	N,N-Diethanolaminomethyl polystyrene
レジンタイプ	1%架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準容量 1.8 mmol/g、最小容量 1.5 mmol/g(窒素の元素分析に基づく)
ビーズ径	75～150 ミクロン 100～200 メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	THF(7.5 mL/g), DCM (4.0 mL/g), MeOH (3.0 mL/g),DMF (6.7 mL/g). THF-EtOH, THF-MeOH の混合物中でも使用可能。
保存	暗所、乾燥した場所で保存 チタン除去アプリケーションに使用する前には、真空デシケーターでレジンを乾燥させることを推奨

用途

・ボロン酸、$TiCl_4$、$Ti(O^iPr)_4$および Sn(IV) 塩化物などのオキソフィリックな金属複合体の除去

ボロン酸除去の一般的条件

ボロン酸に対して PS-DEAM 2～3当量、室温で４時間

$TiCl_4$除去の一般的条件

$TiCl_4$に対して PS-DEAM および PS-DIEA 各4.5当量、室温で４時間

$Ti(O^iPr)_4$除去の一般的条件

$Ti(O^iPr)_4$に対して PS-DEAM 2当量、室温で16時間

概　要

PS-DEAMは三座配位(N,O,O) N-alkyldiethanolamine リガンドのレジン担持等価体であり、ポリマー担持ジエタノールアミンです。PS-DEAMは各種のオキソフィリックな有機金属錯体の効果的なスカベンジャーです。レジンは反応を停止させ、金属試薬、触媒、副生成物を除去して濾過作業だけで生成物を単離することができます。PS-DEAMでボロン酸の除去もできます。これは、鈴木カップリング反応の精製で、過剰なボロン酸およびカップリングの副生成物の除去に利用されています。[1,2]

桜井反応における除去

PS-DEAMはTi(IV) およびSn(IV)錯体の一般的なルイス酸の除去でも効果的です。PS-DEAMは、桜井反応[3]および関連する反応からチタン(IV)塩化物を除去することができます。チタン(IV)塩化物およびそのアルコキシド誘導体は、多数の重要な有機反応において、ルイス酸触媒として広く利用されています。特に注目すべきは、カルボニル化合物およびエノン化合物へのアリルシランの1,2および1,4付加(桜井反応,**反応式.1**)、向山アルドール反応およびクネーフェナーゲル縮合です。これらの反応には、水処理およびTiO_2沈殿物の濾過が必要となり、困難な処理作業が加わってしまいます。PS-DEAM(4.5当量)とレジン担持型PS-DIEA(4.5当量)の混合和により、桜井反応で$TiCl_4$を効果的に反応を停止させ除去することができ、それによって水処理の段階が不要になることがわかりました(**表.1**)。レジンで除去して精製することによって、水処理が行われるときに生成させるゼラチン状の水酸化チタンおよび酸化物塩の分離という問題が克服されます。また、有機溶液からスズ(IV)四塩化物をPS-DEAM/ PS-DIEAの混合物によって取り除くこともできます。よってジエタノールアミンと金属の配位結合の結果、ハロゲン化水素またはほかの酸性種が生じる場合には、PS-DEAMは PS-DIEAと合わせて使用するべきです。

反応式1 アシルシランの1,2付加(桜井反応)からの$TiCl_4$の除去

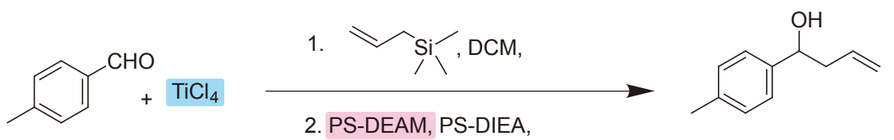
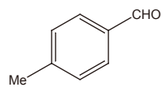
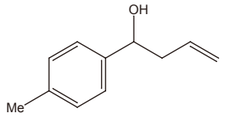
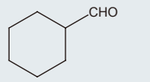
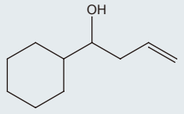
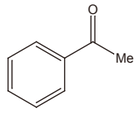
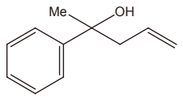
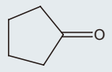
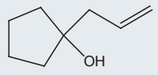


表1 PS-DEAMおよびPS-DIEAを用いた$TiCl_4$の除去（trimethylallylsilaneのカルボニル化合物への1,2付加）

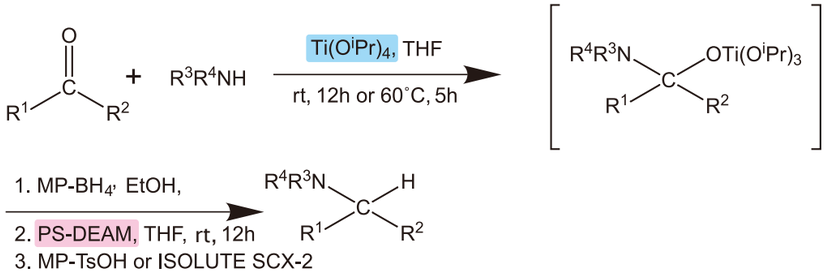
項目	カルボニル化合物	生成物アルコール	$TiCl_4$ (mmol)	PS-DEAM (mmol)	PS-DIEA (mmol)	$TiCl_4$ 除去率(%)
1			0.5	2.2	2.2	100
2			0.5	2.2	2.2	100
3			0.5	2.2	2.2	100
4			0.5	2.2	2.2	100

還元的アミノ化反応における$Ti(O^iPr)_4$除去

PS-DEAMを用いたもう一つの重要な新アプリケーションに、$Ti(O^iPr)_4$を用いた還元的アミノ化反応の精製があります[4]。この方法により、第一級アミンから第二級アミンへの還元的アルキル化反応またはエノール化が可能なカルボニル化合物、アセトフェノンおよび立体障害の大きいカルボニル基質の還元的アルキル化のコントロールが可能になります。さらに、中性反応条件下では酸と反応性の高い基質にも適用可能です。

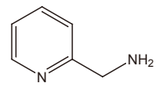
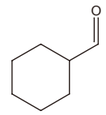
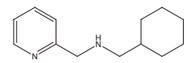
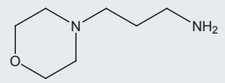
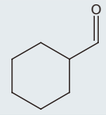
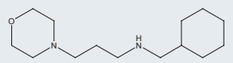
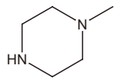
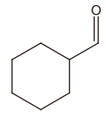
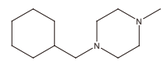
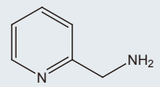
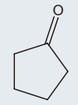
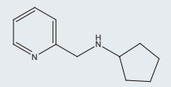
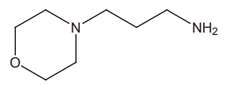
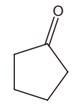
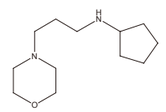
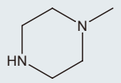
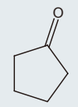
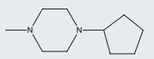
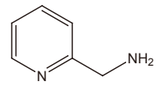
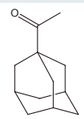
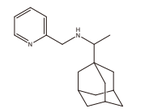
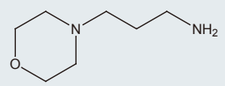
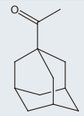
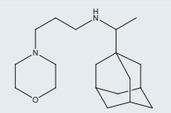
$Ti(O^iPr)_4$を用いた還元的アミノ化反応では、一般的に水による反応停止を行ってチタンをゼラチン状の水酸化物および固相酸化物として沈殿させ、濾過と液液抽出を行います。こうした反応の精製は、$Ti(O^iPr)_4$の除去にPS-DEAMと併せてポリマー担持還元剤MP-Borohydride[5]を使用することにより作業を単純化することができます。（**反応式.2**）

反応式2 還元的アミノ化反応におけるPS-DEAMによる$Ti(O^iPr)4$の除去



PS-DEAMを用いることで幅広い反応性データを持つカルボニル化合物への還元的アミノ化のプロセス改善に成功しました（**表.2**）。アミン：カルボニルが1：1の比率で用いられ、その生成物をPS-DEAMを使用して精製し、その後、MP-TsOHカートリッジ[6]あるいは市販のSCXカートリッジ[7]を使用してキャッチ＆リリースを行いました。これにより、高純度および高収率で目的の第二級アミン、第三級アミンを得ることができました。MP-Cyanoborohydrideを用いた結果とは対照的に、反応性の高いシクロヘキサンカルボキシアルデヒドと第一級アミンを反応させた時、過剰にアルキル化されるのを抑制することができました（**表.2,項目1**および**2**）。注目すべき点は、立体障害の大きいアダマンタンメチル・ケトンは、本条件下で第一級アミンの対する反応性を示しました（**表.2,項目7**および**8**）。第二級アミンの1-メチルピペラジンは、シクロヘキサンカルボキシアルデヒドおよびシクロペンタノンにより還元的アミノ化を受けました（**表.2,項目3**および**6**）。しかし、アダマンタンメチルケトンに反応性を示しませんでした。4-(3-アミノプロピル)モルホリンとの反応では完全に変換できず、反応しなかった微量の4-(3-アミノプロピル)モルホリンを、PS-Benzaldehydeにより除去する必要がありました。（**表.2,項目2,5,8**）。元素分析により測定したところ、生成物アミンのチタン濃度は検出限界の10 ppm未満であり、ボロン濃度は20 ppm以下でした。

表2 アミンの還元的アルキル化

項目	出発アミン	カルボニル化合物	生成物アミン	収率(%)	GS純度(%)
1				95	93(mono) 2(di)
2				90	99(mono) 1(di)
3				97	100
4				89	100
5				60	100
6				95	100
7				86	94[a]
8				89	90[a]

a 不純物は出発カルボニル化合物のみ

PS-DEAMは吸湿性で、チタン(IV)錯体除去に使用した場合、レジン中に吸収された水があるとチタン(IV)酸化物の沈殿を引き起こす場合があります。レジンをこうしたアプリケーションで使用する前に、真空中または乾燥炉で(一定重量になるまで)乾燥させることをお勧めします。レジンは乾燥させたら密閉容器に保存します。

容量および安定性

レジンの「ジエタノールアミン」部分の容量は窒素の元素分析により計算しました。レジンは室温で密閉容器に保存した場合でも安定でした。

一般的な実験手順

桜井反応からの塩化チタンの除去 (表1、項目2)

シクロヘキサンカルボキシアルデヒド(56 mg, 0.50 mmol) のDCM(2 mL) 溶液に、窒素雰囲気条件下、室温でマグネティックスターラーを用いて撹拌しながらTiCl$_4$(95 mg, 0.50 mmol)のDCM(2 mL) 溶液を加えました。混合物を5分間撹拌し、アリルメチルシラン(57 mg, 0.60 mmol)のDCM(2 mL) 溶液を加えました。得られた混合物を10分撹拌した後、反応を停止させ、かつTiCl$_4$を除去するために、PS-DEAM (1.26 g, 1.75 mmol/g, 2.2 mmol), PS-DIEA (0.6 g, 3.7 mmol/g, 2.2 mmol), DCM (12 mL)を加え、5時間撹拌しました。溶液を濾過し、レジンをDCMで洗浄(10 mL x 2)しました。合わせた溶液を短いシリカゲルプラグに通して濾過し、濾液を濃縮し、油状残留物を得ました[1]。粗生物の^{1}H NMR分析から、それが生成物ホモアリルアルコール：出発アルデヒドの80:20の混合物であることがわかりました。濾液(2 mL)の一部はNaOH水溶液(1 M, 1 mL)で処理しました。白色の沈殿物は認められず、TiCl$_4$が完全に除去されたことが示されました。

還元的アミノ化反応からのTi(O^{i}Pr)$_4$の除去 (表2、項目4)

脱気したTHF(3 mL)にシクロペンタノン(42 mg, 0.50 mmol),Ti(O^{i}Pr)$_4$(170 mg, 0.60 mmol),2-(アミノメチル)ピリジン(54 mg, 0.50 mmol)を添加した混合物を室温で16時間撹拌しました(または60 ℃で5時間)。次に、MP-Borohydride (410 mg, 3.0 mmol/g, 1.2 mmol) と脱気した EtOH (3 mL)を加え、得られた混合物を室温で8時間撹拌しました。PS-DEAM (1.2 mmol) とTHF (4 mL)をTi(O^{i}Pr)$_4$を除去するために加え、混合物を12時間撹拌し、前処理済み(DCM) の0.7 g MP-TsOHカートリッジに通して濾過しました[6]。流速は1 mL/minに調整し、後の溶出段階すべてをこの速度を用いました。カートリッジDCM (15 mL)で洗浄し、溶離剤は廃棄しました。生成物アミンは、2 M アンモニアメタノール溶液 (4 mL)に続いてDCM (15 mL)を使用してリリースされました。MP-TsOHカートリッジの代わりに、ISOLUTE SCX-2カートリッジ[7]を使用することもできます。回収された溶液を濃縮して、生成物アミンを得ました。出発物質の過剰アミンがまだ存在する場合には、PS-Benzaldehyde[8] (第一級アミンの場合) または PS-Isocyanate[9](第二級アミンの場合)を次の段階で精製用のスカベンジャーとして使用することができます。

注文情報

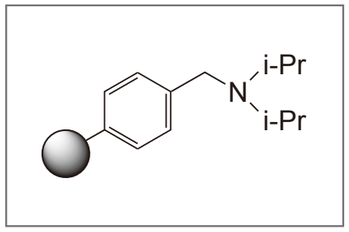
製品番号	数　量
800515	3g
800430	10g
800431	25g
800432	100g
800433	1000g

References

1. Bolton, G. L.; Booth, R. J.; Cresswell, M. W.; Hodges, J. C.; Warmus, J. S.; Wilson, M. W.; Kennedy, R. M. WO 97/42230 (1997).
2. Hall, D. G.; Tailor, J.; Gravel, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3064.
3. Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1.
4. Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4928;
   Neidigh, K. A.; Avery, M. A.; Williamson, J. S.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1998**, 2527; Bhattacharyya, S.; Fan, L.; Vo, L.; Labadie, J. *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening* **2000**, *3*, 117.
5. Part Numbers: 800401, 10 g; 800402, 25 g; 800403, 100 g. (page 25)
6. The MP-TsOH column was prepared by adding 0.7 g of resin to a 6 mL ISOLUTE filtration column (Part Number 120-1113-C), fitted with a universal PTFE stopcock. Alternatively, MP-TsOH cartridges (Part Number 800477-0050-C) can be used. (page 102)
7. ISOLUTE SCX-2, Part Number 532-0050-C
8. Part Numbers: 800502, 3 g; 800360, 10 g; 800361, 25 g; 800362, 100 g; 800363, 1000 g. (page 23)
9. Part Numbers: 800495, 3 g; 800260, 10 g; 800261, 25 g; 800262, 100 g; 800311, 1000 g. (page 53)

PS-DIEA

レジン担持塩基



化学名	N,N-(Diisopropyl)aminomethylpolystyrene (0.5%無機帯電防止剤)
レジンタイプ	2%架橋poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 3.7 mmol /g, 最小ロード 3.4 mmol/g (窒素分析に基づく)
ビーズ径	150～1000 ミクロン 22～165 メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	DCM (3.0 mL/g), THF (4.2 mL/g), DMF (2.5 mL/g)

■ 用途

・第三級アミン塩基

■ 一般的な使用条件

限定試薬に対して2～3当量

概　要

PS-DIEAはDIEAのレジン担持等価体である高ロードの第三級アミン塩基です。PS-DIEAは、第三級アミン塩基の必要な用途において、また副生成物がレジン担持アンモニウム塩として濾過により容易に分離できる場合に役立ちます[1]。PS-TrisamineまたはPS-Isocyanateをスカベンジャーレジンとして PS-DIEAと共に使用する場合、濾過を唯一の精製段階として行うだけで、アミド、スルホンアミドおよびカルバミン酸塩の合成を行うことができます。

安定性

他のレジン担持アミン塩基(例：モルホリノメチルポリスチレン)の構造から、PS-DIEAはベンジル位からポリスチレン骨格に架橋されていると考えられます。ベンジルアミン架橋の欠点は、求電子剤により開裂されやすく、低分子不純物(例：アミド、カルバメート)を形成してしまうことです[2,3]。ベンジルアミンの開裂においてクロロホルメートはベンゾイルクロリドより高い反応性を有します。クロロホルメートのような反応性の高い求電子剤の存在下でも、嵩高いアルキル基を伴ったことにより立体障害の大きい化合物は、ベンジル型第三級アミン塩基の安定性が顕著に高くなることが明らかになりました。

求電子剤に対するポリマー第三級アミンを安定性を、アミン構造の関数として検討しました。ベンゾイルクロリドまたはクロロギ酸メチルのDCM溶液をジメチルアミノ基、N-モルホリノ基、ジイソプロピルアミノ基をもつメチルポリスチレンと室温で16時間反応させ、濾液を濃縮して開裂の生成物を検討しました(**反応式.1**)。その結果、官能基の嵩高さとアミンの安定性には良好な相関関係が認められました(**表.1**)。ジメチルアミノメチルポリスチレンは最も安定性が低く、ベンゾイルクロリドによりジメチルベンズアミドをいくらか形成しました。モルホリノメチルポリスチレンはベンゾイルクロリドに安定でしたが、クロロギ酸メチルで開裂され、メチルモルホリノカルバメートの収率は90%でした。対照的に、PS-DIEAはこれらの条件で非常に安定であり、カルバメート系の収率はわずか2.5%でした。PS-DIEAは活性化した求電子剤に対してより安定であるため、過剰な求電子剤を用いた反応、またはベンジルアミンの開裂がほとんどあるいはまったくないアミンのいずれかの反応で使用できるはずです。開裂が認められる場合には、より安定な非ベンジル型アミンレジンPS-NMMを使用できます(PS-NMMの詳細は製品ページ55ページをご覧下さい)。

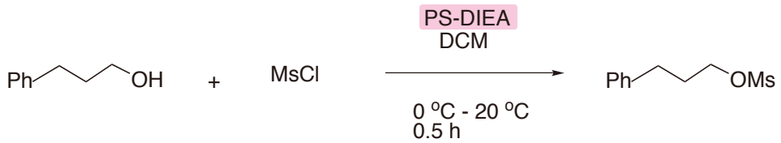
反応式1　酸塩化合物とクロロホルメートに対する第三級アミンレジンの安定性

表1 塩酸塩とクロロホルメートに対する第三級アミンレジンの安定性

R_2 (アミンレジン-NR_2)	R^1 (求電子剤 R^1COCl)	開裂による生成物(%)
-Me_2	Ph	9
-morpholine	Ph	0
-morpholine	MeO	90
-$^iPr_2$	MeO	2.5

文献の手順に準じ、3-フェニルプロパノールのメシラートの調整に、PS-DIEAを用いました(**反応式.2**)[4]。PS-DIEA 3当量を使用したところ、単離収率95%で目的物のメシラートに完全に変換されました。反応後の処理として、レジンの濾過と洗浄を行い、続いて真空中で溶媒および過剰なメタンスルホニルクロリドを除去しました。これは、TEAを塩基をして使用した場合に必要な水抽出よりはるかに簡単な方法でした。別の方法として、PS-Trisamineを加えることで過剰な塩化メタンスルホニルが除去できる可能性もあります。

反応式2 3-フェニルプロパノールメシラートの合成



一般的な実験手順

[メシラートの形成]

10mLの丸底フラスコに、PS-DIEA 800 mg (3.8 mmol/g, 3.0 mmol)、DCM 2.5 mL、第一級アルコール1 mmolに入れ、氷浴で冷やしました。次に、メタンスルホニルクロライド0.12 mL(1.5 mmol)を、撹拌した溶液に滴下しました。反応混合物を氷浴から取り出し、室温で0.5時間反応させました。レジンは濾過して除去し、DCMで3回洗浄しました。合わせた濾液をロータリーエバポレーターで濃縮し、残った塩化メタンスルホニルを水酸化カリウム乾燥剤存在下で除去し、目的のメシラートを得ました。3 - フェニルプロパノールのメシレートを収率95%で得ることができました。

注文情報

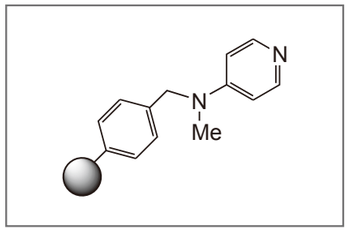
製品番号	数 量
800494	3g
800279	10g
800280	25g
800281	100g
800312	1000g

References

1. Booth, R. J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882.
2. Conti, P.; Demont, D.; Cals, J.; Ottenheijm, H. C. J.; Leysen, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2915.
3. Yang, B. V.; O'Roarke, D.; Li, J. *Synlett* **1993**, 195.
4. Gooding, O. W.; Bansal, R. P. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1155.

PS-DMAP

レジン担持塩基



化学名	N-(Methylpolystyrene)-4-(methylamino) pyridine
レジンタイプ	4%架橋poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 1.5 mmol /g, 最小ロード 1.4 mmol/g (窒素分析に基づく) キャッチ&リリース用途ではアシル/スルホニルクロリドに対し 約0.35mmol/g[1]
ビーズ径	200~800 ミクロン 30~80 メッシュ (95%以内)
使用溶媒	トルエン (1.8 mL/g), DCM (3.8 mL/g), DMF (2.6 mL/g), THF(1.9 mL/g)

■ 用途
・アシル化反応の触媒
・キャッチ＆リリースアプリケーション

■ 一般的な使用条件
アルコールに対して10 mol%(0.1当量)、110 ℃で一晩

概 要

PS-DMAPはDMAPのレジン担持等価体であり、アシル化及び関連する反応において触媒として使用できます。一般的な触媒条件には求核剤に対して10~20 mol%必要です。触媒PS-DMAPは反応性が低い求核剤(例：第三級アルコール)のアシル化を加速させます。

アシル化反応への利用

第三級アルコールのエステル化における触媒としてのPS-DMAPの利用を、1-メチルシクロヘキサノールを使用して検討しました。[2,3] 1-メチルシクロヘキサノール(1当量)の0.5 Mトルエン溶液を、TEA(1.5当量)およびPS-DMAP(0.1当量)存在下で無水酢酸(1.64当量)を用いてアシル化をしました。反応混合物を還流温度で一晩加熱しました。1-メチルシクロヘキサンアセタートを濾過によって単離し、続いて水処理を行いました。別の方法として、TEAを除去するため反応完了時にMP-Carbonateを加え、続いて濃縮しました。反応の結果を**表.1**に示します。DMAPでは反応は98%完了していたのに対し、PS-DMAPでは95%完了していました。

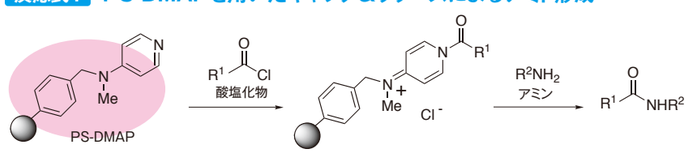
表1 1-メチルシクロヘキシルアセタートの合成

触媒	生成物 GC純度(%)
なし	79.1
PS-DMAP	94.9
DMAP	97.7

キャッチ&リリースによるアミド形成

また、PS-DMAPは、酸塩化物や塩化スルホニルのキャッチ＆リリ-スにも利用できエステル、アミド、スルホンアミド等、様々なアシル誘導体およびスルホニル誘導体を合成することができます。[4,5] キャッチ＆リリースではPS-DMAPと求電子反応のパートナーと反応してN-置換型ピリジウム塩が形成され、続いて第三級アミン塩基を加えなくてもアルコール、アミン、チオールなど様々な求核剤と反応します[6]。例として**反応式.1**のように、酸塩化物はアミンと反応してキャッチされ、続いてリリースされます。このアプローチの鍵は溶媒洗浄でレジン担持塩を精製できることです。限定試薬として求核剤を使用することによって、求電子剤はレジンと結合したままとなり、濾過によって生成物が高純度で単離されます。PS-DMAPはキャッチ＆リリースアプリケーションにおいて約0.35 mmol/gのロード量で機能します。

反応式1 PS-DMAPを用いたキャッチ&リリースによるアミド形成



キャッチ＆リリースアプリケーションでは通常、PS-DMAPをDCM中２当量のアシルまたはスルホニルハイドライドと室温で１時間反応させます。次にレジンをDCMで洗浄し、続いてアミン0.7当量を加えます。16時間後、濾過・濃縮を行って生成物を単離します。本手順によって調製したアミドとスルホンアミドの結果を**表.2**に示します。特に注目すべきポイントは、この方法によって高純度で生成物で得られ、ほとんどの場合にガスクロマトグラフィーでシングルピークが確認できた点です。アミンの出発物質がわずかに残存している場合は、PS-Isocyanateで除去できる可能性があります。

表2 PS-DMAPを用いたキャッチ&リリースによるアミドおよびスルホンアミドの形成

R-COCl/R-SO_2Cl	アミン	生成物 GC純度(%)	収率(%)
Benzoyl Chloride	Cyclohexylamine	100	83
Benzoyl Chloride	2,2-Diphenylethylamine	100	82
Benzoyl Chloride	Piperonylamine	100	81
Tosyl Chloride	Cyclohexylamine	100	82
Tosyl Chloride	Benzylamine	100	88
Tosyl Chloride	Piperonylamine	100	89
p-Anisoyl Chloride	Benzylamine	100	77
p-Anisoyl Chloride	Piperonylamine	100	80
2-Naphthalene sulfonyl	Cyclohexylamine	86	68
2-Naphthalene sulfonyl	Benzylamine	100	66

一般的な実験手順

アルコールのアシル化

アルコール(例：3%アルコール)1当量を、無水酢酸(1.64当量)、TEA(1.5当量)、トルエン(レジン１ｇあたり17.5 mL)中0.1当量のPS-DMAPと反応させ、還流温度で一晩加熱しました。冷却後、MP-Carbonate (6 当量)を加えて混合物を４時間撹拌しました。レジンを濾過して除去し、DCMで2～3回洗浄しました。合わせたと液を濃縮して、目的の生成物を得ました。
その結果、1-メチルシクロヘキシルアセタートを収率95%で得ることができました。反応性が低い無水物または酸塩化物には、PS-Trisamine (1.5 当量)およびMP-Carbonate(4当量)の混合物を用いて反応の後処理を行います。

キャッチ&リリースによるアミド/スルホンアミドの形成

PS-DMAP(約0.35 mmol/g容量)1当量をDCM(レジン1g当たり5 mL)中の酸またはスルホニルクロリド(2当量)でアミノ基を四級化し、室温で１時間撹拌しました。過剰な酸および/またはスルホニルクロリドを除去するためにレジンをDCMで５回洗浄し、DCM(レジン１ｇあたり５mL)中0.7当量のアミンを加え、反応物を室温で16時間撹拌しました。生成物は濾過してレジンをDCMで３回洗浄し、濾液を濃縮してアミドまたはスルホンアミド生成物を得ました。これにより、シクロヘキシルベンズアミドおよびシクロヘキシルスルホンアミドをそれぞれ収率83～82%で得られました。

注文情報

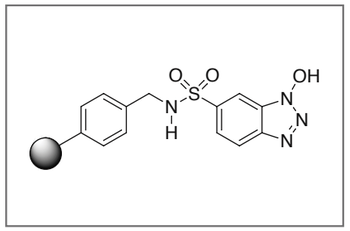
製品番号	数　量
800492	3g
800288	10g
800289	25g
800290	100g
800313	1000g

References

1. 1. Based upon experimental findings for catch-and-release applications, an average of 25% of the total DMAP sites are available for reaction on PS-DMAP resin.
2. Keay, J. G.; Scriven , E. F. V. *Chem. Ind.* **1994**, *53*, 339.
3. Guendouz, F.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7095.
4. Tomoi, M.; Akada, Y.; Kakiuchi, H. Makromol. *Chem., Rapid Commun.* **1982**, *3*, 537.
5. Shai, Y.; Jacobson, K. A.; Patchornik, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4249.
6. Patchornik, A. *Chemtech* **1987**, *58*.

PS-HOBt(HL)

レジン担持活性エルテル試薬



化学名	1-Hydroxybenzotriazole-6-sulfonamidomethyl polystyrene
レジンタイプ	1%架橋poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 1.0 mmol/g, 最小ロード 0.9 mmol/g (ベンジルアミンのベンゾイル化に基づく)
ビーズ径	75～150ミクロン 100～200メッシュ (95%以内)
使用溶媒	DMF(7.5 mL/g), THF(4.8 mL/g), DCM(3.0 mL/g)などポリスチレンを膨潤させるゲル状タイプの溶媒

■ 用途
・活性エステル試薬
・酸のアミンのカップリング
・保護基(Fmoc,Boc,Cbz)の転位

■ 代表的な酸のロード条件
DCM - DMF(4 : 1) 溶媒混合液中カルボン酸 1.5当量、DIC 4.5当量、DMAP 0.6当量、室温で２時間

■ 代表的な保護基のロード条件
FmocClまたはCbz-Cl ３当量およびDCM中Py ５当量、室温で１時間

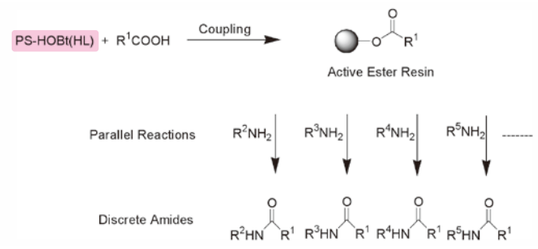
概　要

PS-HOBt(HL)は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)のスルホンアミド結合レジン担持等価体です。[1] PS-HOBt(HL)は担持HOBt活性エステルを生成するために使用されます。これは活性エステルを形成してそのまま使用することも、安定な中間生成物として単離して保管しておくこともできます。担持HOBtエステルをアミンで処理すると全般に高純度でアミドが形成され、それ以上精製する必要がありません。これまで、PS-HOBtのロードの推奨プロトコルではカップリング試薬としてPyBroPを使う必要がありました。我々はローディング手順を改善し、diisopropyl carbodiimideおよびDMAPを使用する手順を開発しました。新しい手順ははるかに信頼性が高く、効率的で費用対効果が高いことが分かりました。この手順では必要なカルボン酸の量が少なくてすみ、PyBroPを使用するときのようにダブルカップリングを行う必要がありません。

アミドのパラレル合成

レジン担持活性エステルはアミドのパラレル合成に適しています。PS-HOBt(HL)のレジン担持活性エステルは、カップリングプロトコルを用いて調製し、溶媒で洗浄して精製することができます。アミド形成は活性エステルレジンに単純に適切なアミンを加えることにより達成されます。(**反応式.1**)限定試薬としてアミンを使用すると、アミンのアシル化による溶媒中唯一の化合物としてアミドが形成されます。生成物の単離に必要な作業は濾過と濃縮だけです。レジン担持HOBt活性エステルは、PS-HOBt(HL)からバルクで調製して個々のリアクターに分け、アミンと反応させることができます。また、レジンはアミドを作るために必要に応じて使用することができます。担持活性エステルの安定性に応じて、長期保存が可能です。担持活性エステルの安定性は対応する酸の構造に依存します。

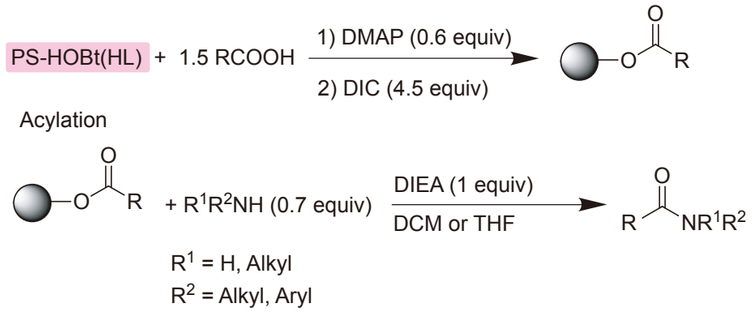
反応式1 PS-HOBt(HL)活性エステルによるアミドのパラレル合成



アミド合成における活性化エステルレジン形成

PS-HOBt(HL)の活性エステルの形成を統計的実験計画(DoE)を利用して検討しました。[2] 本研究では、活性エステル形成の最適条件を用いており、カルボン酸 1.5当量、DIC 4.5当量、DMAP 0.6当量、DCM-DMF(4:1)溶媒混合液を室温で2～3時間使用しました。(**反応式.2**) 添加の順序は重要なパラメーターであることがわかりました。DMAPとカルボン酸をPS-HOBt(HL)と混合し、続いてDICを加えました。共溶媒としてDMFを使用する目的は、カルボン酸成分の溶解性を高めることです。DMFによって活性エステル形成のレベルが低下するので、反応混合物中のDMFの組成は最低限(<20%)に保った方が良いでしょう。カルボン酸の溶解に必要なDMFが多くなる場合は、ACTUカップリング試薬[3]の使用をお勧めします[4]。

反応式2 PS-HOBt(HL)によるアミド合成



DIC/DMAPプロトコルを用いて５つのカルボン酸からPS-HOBt(HL)活性エステルを形成したところ、理論量の65～96%のローディングレベルでレジン担持活性エステルが形成されました(**表.1**)。芳香族・脂肪族カルボン酸で最も良い結果が得られました。DIC/DMAPに加えて、2-bromo-1-ethylpyridiniumtetrafluoroborate (BEP)もPS-HOBt(HL)活性エステル構造のカップリング試薬として利用できることがわかりました。

表1 DIC/DMAPを使用したPS-HOBt(HL)活性エステル形成

酸	ロード (mmol/g)			ロード(%)
	PS-HOBt(HL)	活性エステル(理論値)	活性エステル(測定値)	
安息香酸	1.0	0.91	0.87	96
シクロペンチルプロピオン酸	1.0	0.89	0.85	96
ケイ皮酸	1.0	0.88	0.65	73
キナルジン酸	1.0	0.87	0.56	65
Boc-Phe-OH	1.0	0.08	0.56	70

PS-HOBt(HL)エステルによるアミド形成

アミド形成は、PS-HOBt(HL)エステルレジンをアミン0.5～0.7当量およびDCM,THF,またはDCE中DIEA１当量を混合することにより行うことができます。脂肪族アミンでも芳香族アミンでも反応は室温で起こり得ますが、求核性の低い芳香族アミンの場合、65℃程度まで加熱する必要があるかもしれません。同様に、他の非求核性アミン(例：アミノチアゾール)でも、アミン構造によりますが高温で反応させるとアミドが得られます。生成物は濾過と濃縮で単離します。アシル化反応は脱気処理していないDCM中のベンジルアミンでもうまく実施でき、この操作により湿気に対して強いということが実証されました。DIEAは脂肪族アミンには任意で使用しますが、使用すると、多くの場合高い収率で得られます。DIEAはアミン基の求核性が低い場合(例：アニリン)に必要であり、減圧条件下では容易に除去できます。アシル化はPS-HOBt(HL)活性エステルを限定試薬として用いても行うことができます。その場合、過剰アミンはPS-Isocyanateを用いて生成物から除去します。

芳香族酸、脂肪酸、ケイ皮酸、アミノ酸などの一連のカルボン酸の活性エステルは、DIC/DMAPプロトコルを用いてPS-HOBt(HL)から形成されました。これらは、ベンジルアミンおよび1-フェニルピペラジンを室温で、アニリンを63℃でアシル化させました(**表.2**)。アミンは、開始時のPS-HOBt(HL)(1.0 mmol/g)ロードに対して0.7当量で限定試薬として使用しました。減圧条件下で溶媒を濾過して単離し、生成物アミドを得ました。芳香族酸、脂肪酸、ケイ皮酸からは優れた収率で高純度の生成物が得られました。場合によっては、過剰の1-フェニルピペラジンが生成物中に存在するので、PS-Isocyanateで除去します。Boc-Ala, Boc-Pheおよび4-ブロモフェニルアラニンから得られたアミドの収率は全般的に低くなりました。

表2 PS-HOBt(HL)を用いたアミドの合成

酸	ベンジルアミン(室温)		1-フェニルピペラジン(室温)		アニリン(63 ℃)	
	収率(%)	純度(%)	収率(%)	純度(%)	収率(%)	純度(%)
安息香酸	93	92	87	96	86	94
2-ナフトエ酸	92	89	82	93[a]	92	87
4-ビフェニルカルボン酸	90	92	80	96	82	90
ケイ皮酸	73	98	65	97	55	95
3-フェニルプロピオン酸	75	99	76	99[a]	90	95
シクロヘキサンカルボン酸	92	96	92	99	83	99
シクロペンチルプロピオン酸	80	98	77	99	90	95
Boc-Ala-OH	56	93	64	99[a]	61	97
Boc-Phe-OH	54	98	64	99[a]	54	97
4-ブロモフェニルアラニン	39	88	88	83[a]	40	95

a サンプルはPS-Isocyanate (PS-HOBt(HL)に対して約1当量)で調製

PS-HOBt(HL)活性エステル調製の代替カップリング試薬として、2-bromo-1-ethylpyridinium tetrafluoroborate (BEP)[5]を使います。BEPを1.5当量および４当量使用してカップリング条件の比較したところ、1.5当量の方が良い結果が得られることがわかりました。
ごく一部のカルボン酸がBEPを使用してPS-HOBt(HL)活性エステルに変換し、続いてベンジルアミンをアシル化しました(**表.3**)。その結果、4-ブロモフェニルアラニン酸およびBoc-Phe-OHから得られるアミドの収率が向上したことに示されるように、DIC/DMAPプロトコルにBEPを選択することは可能であり、一部の基質にはより適している可能性があることが示されました。

表3 PS-HOBt(HL)活性エステルの形成にBEPを使用したベンジルアミンからのアミド合成

酸	収率(%)	純度(%)
2-ナフトエ酸	98	95
3-フェニルプロピオン酸	60	97
Boc-Ala	34	90
Boc-Phe	74	97
4-ブロモフェニルアラニン酸	72	88

PS-HOBt(HL)活性エステルの安定性

表.2中、単離されたカルボン酸由来PS-HOBt(HL)活性エステルの安定性を、ベンジルアミンへのアシル転位後に得られたアミドの収率および純度を経時的に測定してモニタリングしました。４℃で１ヶ月にわたって試験を行ったところ、3-フェニルプロピオンおよびBoc-pheエステルではロード量に約30%の減少がみられましたが、安息香酸結合エステル、キナルジン酸結合エステル、ケイ皮酸結合エステルは優れた安定性を示しました。室温では3-フェニルプロピオンおよびBoc-pheエステルのロード量の減少はより急速で、低温保存が有益であることがわかりました。安息香酸およびキナルジン酸の活性エステルは室温で安定であり、安息香酸については、あるサンプルは３ヶ月以上保存しても分解しませんでした。保存中にいくらか分解された活性エステルはでも、アミンとの反応前にレジンを THFで洗浄すれば純度の高い生成物を得られることがわかりました。これによりほとんどの活性エステルはバルクで調整して低温保存しておけば、後で使用できることが明らかになりました。ただし、保存期間はカルボン酸の構造に依存し、数日から数ヶ月と異なる場合があります。

一般的な実験手順

DIC/DMAPを使用したPS-HOBt(HL)活性エステルの調製

PS-HOBt(HL)活性エステルの調整に使用する溶媒および試薬は乾燥させておく必要があり、大気中の水分による汚染を避けるよう注意しなければなりません。PS-HOBt(HL)150 mg (1.0 mmol/g, 0.15 mmol)に、DCM(0.090 mmol)にDMAP(0.045 M) 加えた溶液2 mLと、DMF (0.23 mmol)にカルボン酸(0.38 M)加えた溶液0.6 mLを加えました。
混合物を簡単に振とう/撹拌しました。その後、DCM (0.66 mmol)にDIC 1.65 M添加した溶液0.4 mLを加え、溶液を室温で3時間混合しました。混合物を濾過してレジンをDMF (3 x 3 mL), DCM (3 x 3 mL), DMF (3 x 3 mL), THF (3 x 3 mL)で洗浄し、乾燥させて精製されたレジン担持HOBt活性エステルを得ました。
注：共溶媒の組成はDMFを約20%とします。酸を溶解させるためDMFがもっと必要な場合はACTUカップリング試薬を使うとよいでしょう。

カルボン酸による4gスケールでのHOBt活性エステル調製

PS-HOBt(HL) (1.0 mmol/g, 3.75 mmol) 3.75 gに、DCM (2.25 mmol)にDMAPを添加した0.045 M溶液50 mL、DMF(5.63 mmol)にカルボン酸0.38 Mを添加した溶液15.0 mLを加えました。混合物を15分間撹拌し、続いて1.65 M DICのDCM(16.5 mmol)溶液10.0 mLを加えました。次に、その溶液を室温で3時間撹拌しました。混合物を濾過して、小スケール反応と同じ溶媒(60 mL)で洗浄し、乾燥させると精製レジン担持HOBt活性エステルが得られました。

BEPを用いたカルボン酸によるエステル調製

文献の手順に準じ、2-Bromo-1-ethylpyridinium tetrafluoroborate (BEP)を調整しました[5]。PS-HOBt(HL) レジン(1.0 mmol/g, 0.15 mmol)150 mgに、DCM(0.024 mmol)にBEPを添加した0.16 M溶液1.5 mLおよびDMF (0.23 mmol)にカルボン酸0.38 Mを添加した溶液0.6 mLを加えました。混合物を簡単に振とう/撹拌しました。続けてDCM (0.53 mmol)にDIEAを添加した0.53 M溶液1.0 mLを加え、溶液を室温で3時間撹拌しました。その混合物を濾過してレジンをDMF (3 x 3 mL), DCM (3 x 3 mL), DMF (3 x 3 mL), THF (3 x 3 mL)で洗浄し、乾燥させると精製されたレジン担持HOBt活性エステルが得られました。

アミドの合成

PS-HOBt(HL)活性エステルレジン(0.15 mmol)に、DCM または THF (2 mL)にアミン(0.07 mmol)およびDIEA (0.1 mmol)を入れた混合物を加え、25 ℃で3時間撹拌しました。その溶液を濾過し、レジンをDCMまたはTHFで洗浄しました(3 x 3 mL)。あわせた濾液を濃縮して目的生成物を得ました。PS-HOBt(HL)活性エステルレジンを長期間保管した場合は、使用前にDCMまたはTHFで2～3回洗浄することをお勧めします。

保護基のロード

PS-HOBt(HL)は保護基(例：アミンに対するFmocおよびCbz)への有効な活性化試薬として使用することができます[1]。

反応式3 PS-HOBt(HL)を用いたアミンの保護

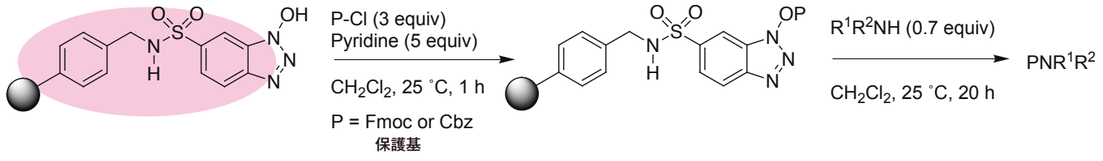
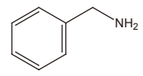
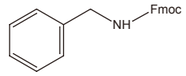
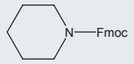
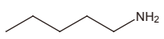
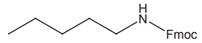
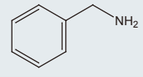
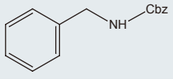
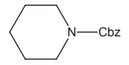
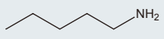
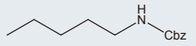


表4 PS-HOBt(HL)レジンを使用したアミンの保護

項目	保護基塩化物 P-Cl	アミン R^1R^2NH	保護アミン $P\text{-}NR^1R^2$	収率(%)	HPLC純度(%)
1	Fmoc-Cl			78	99
2	Fmoc-Cl			75	10
3	Fmoc-Cl			76	100
4	Cbz-Cl			87	97
5	Cbz-Cl			42	95
6	Cbz-Cl			70	95

Fmoc誘導体としてのアミンの保護 (表4,項目1)

PS-HOBt(0.9 mmol/g, 0.2 mmol) 225mg、およびDCM 1.1 mLにFmocCl (127 mg, 0.49 mmol)を添加した溶液を反応容器に加えました。次に、DCM 1.2 mLにピリジン(65 mg, 0.82 mmol)を添加した溶液を加えました。その混合物を25 ℃で1時間撹拌しました。

反応混合物は廃液し、レジンはDCM (× 3), DMF (× 3), DCM (× 3)およびジエチルエーテル(× 3)で洗浄しました。DCM 3.2 mLにベンジルアミン (14 mg, 0.13 mmol)を添加した溶液を加え、25 ℃で20時間撹拌しました。最後にその溶液を濾過して、予め重量測定をしたバイアル(DCM×3で洗浄)に入れ、生成物を洗浄してレジンを除去しました。その後、溶媒を濃縮して収率78%(HPLC純度99%)でFmoc-ベンジルアミンを得ました。

注文情報

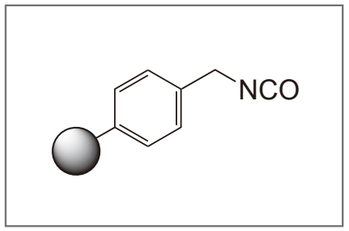
製品番号	数 量
800509	3g
800417	10g
800418	25g
800419	100g
800420	1000g

References

1. Pop, I. E..; Deprez, B. P.; Tartar, A.L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2594.
2. Gooding, O. W.; Vo, L.; Bhattacharyya, S.; Labadie, J. W. J. Comb. Chem., submitted.
3. ACTU Part Numbers: 800516, 3 g; 800465, 10 g; 800466, 25 g; 800467, 100 g; 800468, 1000 g. (page 21)
4. Li, P.; Xu J.-C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8119.
5. Dendrinos, K. G.; Kalivretenos, A. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998** *1*, 1463.

MP-Isocyanate

求核剤スカベンジャー



化学名	Polystyrene methyl isocyanate
レジンタイプ	高度架橋 マクロ多孔質poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	0.9～1.3 mmol/g、(ベンジルアミンの吸収に基づく)
ビーズ径	150～355 ミクロン 45～100 メッシュ (>90% 以内)
使用溶媒	DCM (4.5 mL/g), DMF (<4.5 mL/g), THF (4.7 mL/g), MeOH (3.9 mL/g), H_2O (4.7 mL/g)

■ 用途

・アミンおよびアルコキシドなどの求核剤の除去物

■ スカベンジングの一般的条件

求核剤に対して2～3当量、20 ℃、1～16時間

概　要

MP-Isocyanateは、アミンやアルコキシドのような求核剤用のマクロ多孔質のポリスチレン担持スカベンジャーです。レジン担持スカベンジャーが過剰な反応物および/またはの副生成物と選択的に反応するため、反応が完了したらレジン担持スカベンジャーを加え、反応を停止させます。レジンと結合した化合物は単純な濾過作業により除去することができます。

MP-Isocyanate / PS-Isocyanate

バイオタージはPS-Isocyanate と MP-Isocyanateの2種類のIsocyanateスカベンジャーレジンを提供しております。PS-Isocyanate(52ページ)におけるレジン骨格は1%架橋polystyrene-co-divinylbenzeneからなります。除去する求核剤はポリスチレンゲル全体に拡散し、Isocyanate部分へ接触します。MPベースのコポリマーは高度に架橋し、壊れにくく低膨潤性の物質であるため、容量が制限されている環境(例：マイクロウェーブバイアルや96ウェルプレート)に理想的なレジンです。独自の孔構造によって溶媒を膨潤させる必要がないため反応部分への接触が高まり、その結果反応スピードが上がり、回収率も高まります。また、耐摩性基材は取り扱いが容易で、移行ロスが少なくなります。

I. 1, 2-ジクロロエタン中でのMP-IsocyanateとPS-Isocyanateを使用したアミンの除去

この試験では、1,2-ジクロロエタン溶液から4種類のアミンを除去するPS-Isocyanate と MP-Isocyanateの能力の比較を行いました。(アミンに対してスカベンジャー 3当量を使用しました。)

常温で、アミンの求核性と除去率は直接相関が取れていました(**表.1**)。いずれのレジンでも1時間以内に溶液からピペリジンおよびベンジルアミンが除去できました。アニリンの除去はスピードが遅く、1時間で完了したのはわずか60～63%でした。60 ℃でのPS-Isocyanateによるアニリンの除去は1時間で92%完了し、MP-Isocyanateでは1時間で溶液から完全にアニリンが除去されました。求核性の低い2-アミノベンゾフェノンの除去は、両方のスカベンジャーで60 ℃でもゆっくりと進行しました。

表1　1,2-ジクロロエタン中でのPS-IsocyanateとMP-Isocyanateによるアミン除去の比較試験

求電子剤	温度(℃)	レジン	1時間後の除去率(%)	3.3時間後の除去率(%)	18時間後の除去率(%)
ピペリジン	室温	PS-Isocyanate	100	100	—
		MP-Isocyanate	100	100	—
ベンジルアミン	室温	PS-Isocyanate	100	100	—
		MP-Isocyanate	100	100	—
アニリン	室温	PS-Isocyanate	60	91	91
		MP-Isocyanate	63	85	100
アニリン	60	PS-Isocyanate	92	—	100
		MP-Isocyanate	100	—	100
2-アミノベンゾフェノン	室温	PS-Isocyanate	13	30	83
		MP-Isocyanate	34	57	90
2-アミノベンゾフェノン	60	PS-Isocyanate	13	—	77
		MP-Isocyanate	39	—	90

II. MP-IsocyanateおよびPS-Isocyanateを使った除去に対する異なる溶媒の影響

1%架橋ポリスチレンを膨潤させるため用いたTHF中でのスカベンジングと、ACNおよびMTBE中でのスカベンジングとを比較しました。ACNとMTBEは、1%架橋ポリスチレンをあまり膨潤させない溶媒です。有機合成でよく用いられる他のエーテル性溶媒として、MTBEを選択しました。

いづれのスカベンジャーでも除去率はTHF＞ACN＞ MeOH＞MTBEの順でした。(**表.2**) ベンジルアミンはTHF中で急速に除去され、PS-Isocyanate および MP-Isocyanateにより2時間でそれぞれ93%および98%完了しました。MP-Isocyanateでは他の3つの溶媒中の方がより急速かつ完全に除去が行われ、これによって1%架橋ポリスチレンを膨潤させない溶媒でこのスカベンジャーを選択すべであることがわかりました。

3.5当量から2当量にスカベンジャーの量を減らすと、一定の時間内に除去されるベンジルアミンの量が減りました。完全に除去するためには3.5当量を使用することをお勧めします。

表2　異なる溶媒におけるPS-Isocyanate または MP-Isocyanateを用いたベンジルアミンの除去

求電子剤	時間 (h)	PS-Isocyanate 除去率 (%)	MP-Isocyanate 除去率 (%)
THF	2	93	98
	5.5	96	100
	20	97	100
THF[a]	2	—	79
	5.5	—	82
	20	—	88
ACN	1	69	100
	4	91	—
MTBE	1	0	84
	4	0	100
	20	0	—
MeOH	2	—	66
	5.5	8	75
	20	20	78
MeOH[a]	2	—	—
	5.5	—	46
	20	—	53

a　レジン2.0当量を使用
＊　室温その他は3.5当量使用

まとめ

PS-Isocyanate,と比較してMP-Isocyanateには以下の利点があります。

- 1%架橋ポリスチレンを膨潤させない溶媒でも効果的に除去が行えます。
- 膨潤性が低いので、容積が制限されている場合にも利用できます。(例：マイクロウェーブバイアル、96ウェルプレート)
- PS-Isocyanateに比べ除去速度が速くなります。
- 特定の基質に関しては、PS-IsocyanateよりもMP-Isocyanateの方が完全な除去が行えます。

■ 注文情報

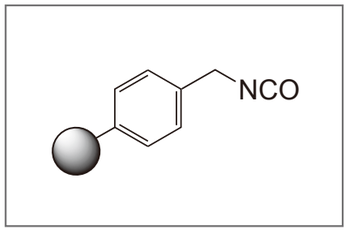
製品番号	数　量
801504	3g
801409	10g
801410	25g
801411	100g
801412	1000g

■ References

1. Booth, R. J., Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882
2. Gooding, O., Labadie, J.; Porco, J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 420-422

PS-Isocyanate

求核剤スカベンジャー



化学名	Polystyrene methylisocyanate
レジンタイプ	1%架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準容量 1.4 mmol/g、最小容量 1.1 mmol/g (ベンジルアミンの吸収に基づく)
ビーズ径	75～150ミクロン 100～200メッシュ (95%以内)
使用溶媒	DCM (9.5 mL/g), DCE (7.2 mL/g), THF (8.2 mL/g), トルエン (7.8 mL/g)

■ 用途

・アミンおよびアルコキシドなどの求核剤の除去物

■ スカベンジングの一般的条件

求核剤に対して2～3当量、20 ℃、1～16時間

概　要

PS-Isocyanateはペンダント型のbenzylisocyanate官能基をもつ１％架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)です。
このレジンは、転換率の高い優れたプロセスによってアミノメチルレジンから生成され、IR分光分析で測定される尿素の形成が最小限であることがわかります(**図.2**)。このレジンは過剰な求核剤を容易に除去することができるため、反応を完了させるためにしばしば用いられます。これにより、処理と精製が簡単になります[1~5]。求核剤とIsocyanate部分との反応は、低分子の副生成物が遊離することなく起こります。

図1 4 ℃および20 ℃でのPS-Isocyanateの安定性

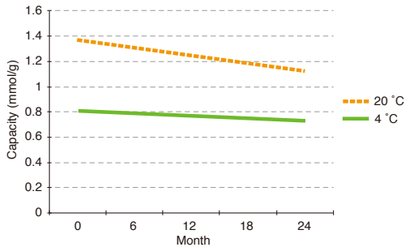
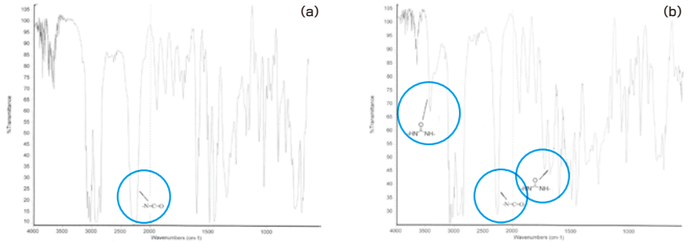


図2 (a) PS-Isocyanate(1.2 mmol/g)　(b) polystyrene methylisocyanate(0.9 mmol/g) のFT-IRスペクトル



＊ Reference4の掲載手順で調製

アミン除去

溶液からの求核剤の除去には、一般に基質の反応性によりPS-Isocyanateが2～3当量必要です。反応性が異なる様々なアミン(0.2～0.05 M)の除去の比較試験を、時間および温度を関数として行いました(**表.1**)。典型的な脂肪族アミンはPS-Isocyanate 3当量で１時間以内に完全に除去できました。3当量のPS-Isocyanate により、室温 16時間でアニリンが100%除去することができました。低反応性の芳香族アミンである2-アミノベンゾフェノンは、温度を上げても完全に分離できませんでした。触媒としてDIEAを使用しても、芳香族アミンに対するPS-Isocyanateのスカベンジング効率は向上しませんでした。アルコールはPS-Isocyanateと室温では反応しませんでした。これは、アルコール官能基存在下で脂肪族アミンが選択的に分離されうることを示唆しています。求核性がより高いアルコールは高温で除去されます。

表1 ジクロロメタン中の求核剤の除去比較

除去した求核剤	PS-Isocyanate(当量)	温度(℃)	除去率(%)	
			1時間	16時間
ピペリジン	3.0	20	100	—
ベンジルアミン	3.0	20	100	—
アニリン	3.0	20	—	100
アニリン	3.0	60[a]	92	100
2-アミノベンゾフェノン	3.0	60[a]	—	81

a DCE溶媒

除去が完了したら、生成物を適切な溶媒でレジンから洗い流します。適切な溶媒としては、生成物を溶解させ、ポリスチレンを膨潤させるが、レジンと反応するほどには求核性が高くない溶媒が挙げられます。選択としてDCM, DCE, THF, トルエンが良く、特にDCMが適しています。

アミド結合生成アプリケーションでPS-Isocyanateの検討を行い、塩基としてのPS-DIEAの存在下で、4-クロロベンゾイルクロリドを過剰なベンジルアミンと反応させました(**反応式.1**,**表.2**)。反応が完了したら、PS-Isocyanate 3当量を使用して過剰なベンジルアミンを除去しました。その後、レジンを洗い流して生成物を単離し、濃縮しました。(収率は重量測定法で、純度はGCで測定しました。)
また、PS-TsClを使用して第三級アミンを調整する際に、過剰な第二級アミンを除去するためにもPS-Isocyanateを使用しました。(詳しくは93ページのPS-TsCl製品情報をご覧ください。)

反応式1 アミド合成とその後の過剰アミドの除去

表2 アミド合成

塩基	除去時間 (h)	収率 (%)	純度 (%)
PS-DIEA	1	87	97
PS-DIEA	3	87	95

一般的な実験手順

アミド合成

PS-DIEA 3当量を塩基とし、DCM中 1.5当量のベンジルアミンと4-クロロベンゾイルクロリドを１時間反応させました。
過剰なベンジルアミンはPS-Isocyanate(過剰アミンに対して３当量)を加えて除去しました。レジンを濾過によって除去してDCMで２度洗浄し、あわせた濾液を濃縮して唯一の生成物としてベンジル-4-クロロベンズアミドを収率87%で得ました。

■ 注文情報

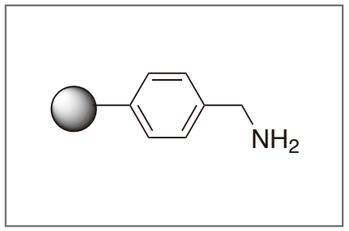
製品番号	数　量
800495	3g
800260	10g
800261	25g
800262	100g
800311	1000g

■ References

1. Rebek, J.; Brown, D.; Zimmerman, S. *J. Am.Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4407.
2. Kaldor, S. W.; Seigel, M. G.; Fritz, J. E.; Dressman, B. A.; Hahn, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7193.
3. Kaldor, S. W.; Fritz, J. E.; Tang, J.; McKenney, E. R. Bioorg. *Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 3041.
4. Booth, J. R.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882.
5. Creswell, M. W.; Bolton, G. L.; Hodges, J. C.; Meppea, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3983.

PS-NH2

求電子剤スカベンジャー



化学名	Aminomethyl polystyrene
レジンタイプ	1%架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準容量 1.6 mmol/g、最小容量 1.3 mmol/g (Fmoc-Glyカップリングを行い、続いてFmoc脱保護におけるFmoc-PyのUV測定による定量を行って決定)
ビーズ径	75～150 ミクロン 100～200 メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	DCM(9.1 mL/g), THF(7.7 mL/g), DMF(6.5 mL/g)

■ 用途

・スルホニルクロリド
・イソシアン酸塩
・その他の求電子剤の除去

■ スカベンジングの一般的条件

酸塩化物に対して3～6当量、20 ℃、1～4時間

概　要

PS-NH2は酸塩化物、スルホニルクロリド、イソシアネートなどの求電子剤用のスカベンジャーとして有用です[1]。

■ 注文情報

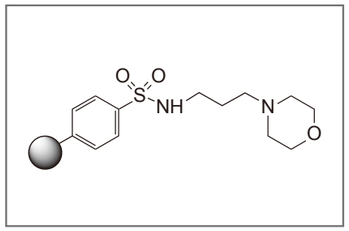
製品番号	数　量
800491	3g
800263	10g
800264	25g
800265	100g
800307	1000g

■ References

1. Kaldor, S. W.; et.al *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7193.

PS-NMM

レジン担持塩基



化学名	3-(Morpholino)propyl polystyrene sulfonamide
レジンタイプ	1%架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 1.9 mmol /g, 最小ロード 1.7 mmol/g (窒素分析に基づく)
ビーズ径	75～150ミクロン 100～200メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	DCM(7.8 mL/g), THF(5.8 mL/g), DMF(8.7 mL/g), MeOH(2.2 mL/g)

■ 用途

・第三級アミン塩基

■ 代表的な反応条件

求電子剤対して2～3当量

概　要

PS-NMMはN-メチルモルホリン(NMM)のレジン担持等価体であり、担持第三級アミン塩基として様々な反応において有用です。スカベンジャーレジンとしてPS-TrisamineやPS-Isocyanateと、PS-NMMを共に使用すれば、精製に必要な作業が濾過のみでアミド、スルホンアミドおよびカルバメートの合成が行えます。

安定性

PS-NMMはベンジル位で架橋するほかのレジン担持モルホリン塩基(例：モルホリノメチルポリスチレン)とは対照的に、プロピレンスルホンアミド部分からポリスチレン骨格に架橋されます。クロロホルメートのような反応性の求電子剤の存在下で、非ベンジル型第三級アミン塩基PS-NMMの安定性は各種のベンジル型第三級アミン塩基と比較して非常に高いことが明らかになりました。PS-NMMについてはクロロギ酸メチルの存在下で開裂は認められませんでしたが(DCM,16 h)、同様の条件下でモルホリノメチルスチロールを用いて処理したところ、90%の開裂が生じました。

第三級アミン塩基としての利用

アミド、スルホンアミドおよびカルバメートに形成におけるPS-NMMの代表的な用途を**表.1**示します。アルキルまたは芳香族アミンからのカルバミン酸メチルの合成においてPS-NMMを塩基として用いると、唯一の生成物として目的のカルバメートが得られることがデータよりわかりました。対照的に、第三級アミンとしてモルホリノメチルスチロールを使用したところ、N-ベンジル結合第二級アミンの二次開裂によって、副生成物としてメチルモルホリンカルバメートが形成されました[2,3]。アニリンを反応剤としクロロホルメートに対して過剰に用いた場合でもメチルモルホリンカルバメートが16%形成されました。クロロホルメートを過剰に使用する場合、ベンジル結合第三級アミンの開裂のレベルは重要です。

表1 PS-NMMによるアミド、スルホンアミドおよびカルバメートの形成

求電子剤	アミン	レジン	収率(%)	純度(GC)(%)
4-クロロベンゾイルクロリド	ベンジルアミン	PS-NMM	94	100
トシルクロリド	ベンジルアミン	PS-NMM	93	89
クロロギ酸メチル	ベンジルアミン	PS-NMM	99	100
クロロギ酸メチル	ベンジルアミン	P-Morpholine[a]	77	96[b]
クロロギ酸メチル	アニリン	PS-NMM	67	100
クロロギ酸メチル	アニリン	P-Morpholine[a]	67	84[c]

a モノホリノメチルポリスチレン
b 面積率4%のメチルモルホリンカルバメートを含有
c 面積率16%のメチルモルホリンカルバメートを含有

注文情報

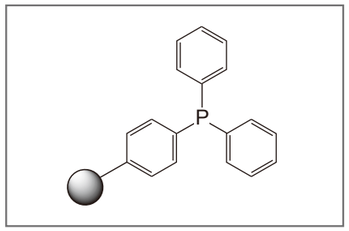
製品番号	数　量
800496	3g
800282	10g
800283	25g
800284	100g
800318	1000g

References

1. Booth, R. J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882.
2. Conti, P.; Demont, D.; Cals, J.; Ottenheijm, H. C. J.; Leysen, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2915.
3. Yang, B. V.; O'Roarke, D.; Li J. *Synlett.* **1993**, 195.

PS-PPh3

レジン担持ホスフィン



化学名	Diphenylphosphino-polystyrene
レジンタイプ	1%架橋poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 2.2 mmol/g, 最小ロード 1.8 mmol/g (ベンジル臭化物の吸収量に基づく)
ビーズ径	75～150 ミクロン 100～200 メッシュ (95%以内)
使用溶媒	—

用途

・酸およびアルコールの塩素化
・Wittig反応
・光延反応
・ハロゲン化アルキルの除去

一般的な塩素化条件

CCl_4中酸またはアルコール0.5当量,還流で3時間

光延反応の一般的条件

アルコール1.5当量,レジン2.2当量 di-tert-butyl azodicarboxylate (DBAD) 1.6 当量,室温で16時間

Wittig反応の一般的条件

イリドレジン2.0当量,sodium bis(trimethylsilyl)amide/tetrahydrofuran (NaHMDS/THF) 8.0当量,
レジンをTHFで洗浄し、続いてTHF中のカルボニル化合物1.0当量,室温で16時間

ハロゲン化アルキル除去の一般的条件

レジン3.0当量 ,DMF, レジン10 mL/g, 20 ℃, 16時間

概　要

PS-PPh_3は、トリフェニルホスフィンのレジン担持等価体であるジフェニルホスフィン化ポリスチレンレジンです。レジンの容量はDMF(GC, 内部標準法)における臭化ベンジル吸収量の定量によって測定します。本レジンは四塩化炭素中でアルコールまたはカルボン酸を対応する塩化物に容易に変換することができます(**反応式.1**)[1~3]。反応条件は比較的温和で、生成物は高収率高純度で形成されます(**表.1**)。

反応式1 PS-PPh_3を使用した塩素化

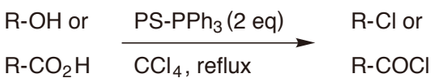
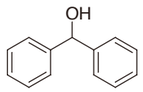
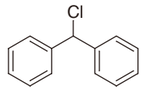
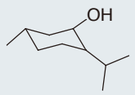
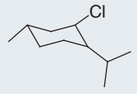
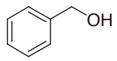
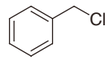
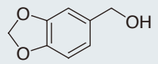
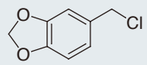
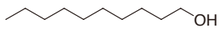
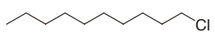
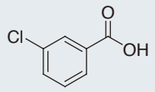
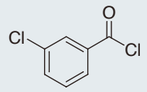


表1 PS-PPh3を使用した酸およびアルコールの塩素化

項目	アルコール	生成物	収率(%) (単離後)	純度(%)[a]
1			98	95
2			74[b]	64[c]
3			100	100
4			100	100
5			100	100
6			73	95

a GC分析：HP-5 phenylmethylsilicone カラム、100～250 ℃、15 ℃/min, 10 min 保持
b 分離されていない
c 高高い脂肪族第二級アルコールでは反応速度は遅く、還流下で3時間後に転換率28%、16時間後に64%、^{1}H NMRによって測定

光延反応での利用

PS-PPh3は光延反応でも使用でき、アリルエーテルが良好～優れた収率および高純度で生成されます（**反応式.2**）[4]。ここに述べる手順では、面倒なシリカゲルクロマログラフィーを行う必要もなく、高純度に生成物が得られます。過剰なフェノールはMP-Carbonateで除去できます。また、過剰なDBAD (di-tert-butyl azodicarboxylate)ベースのヒドラジド副生成物は、TFAを加え、続いてシリカSPEカートリッジ[5]で分離するか、または液液抽出(LLE)を行うことにより除去できます。反応は室温で実施できます。比較実験の結果、従来の推奨されている、窒素によるガス除去に大きなメリットはないことがわかりました[6]。しかしながら、基質を加える順序は副生成物を最小限に抑える上で、大変重要です。

反応式2 PS-PPh3を使用した光延反応

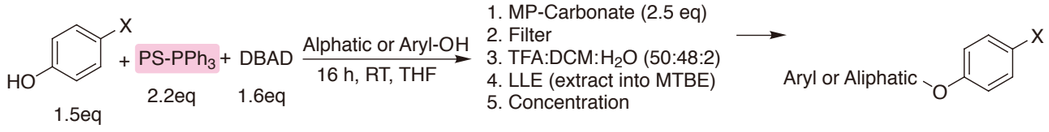
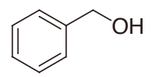
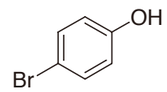
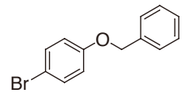
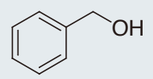
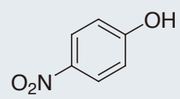
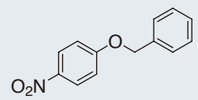
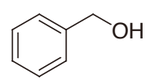
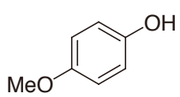
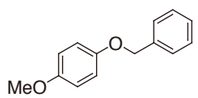
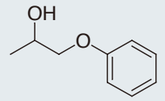
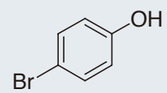
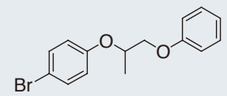
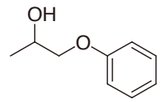
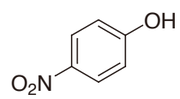
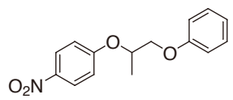
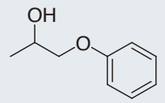
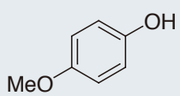
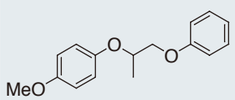
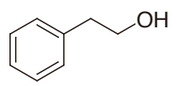
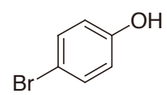
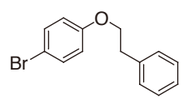
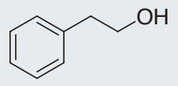
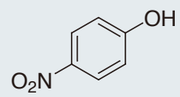
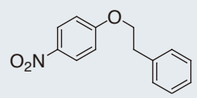
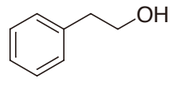
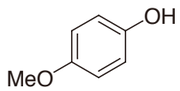
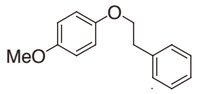
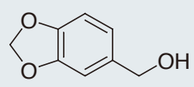
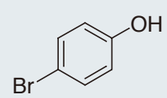
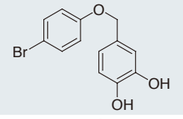
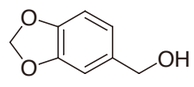
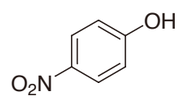
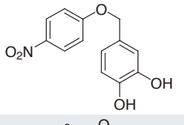
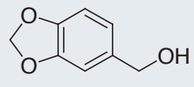
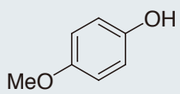
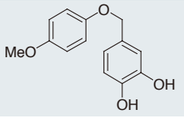


表2 PS-PPh3を使用した光延反応

項目	アルコール	フェノール	アリルエーテル	収率(%)	純度(%)
1				80	100
2				73	98
3				81	100
4				87	97
5				92	100
6				84	100
7				81	100
8				76	100
9				91	96
10				86	100[a]
11				94	100[a]
12				92	100[a]

a 転換率100%
生成物は加水分解されたアセタール保護基と加水分解されていないアセタール保護基の混合物で構成されていました。生成物は水性塩基およびMTBEを使用したLLE(液液抽出)で精製できます。

PS-PPh_3は、Wittig反応でオレフィンを合成する目的(**反応式.3**)[7,8]や、ハロゲン化アルキルのスカベンジャーとして(**反応式.4**)使用することもできます。

反応式3 PS-PPh_3を使用したWittig反応

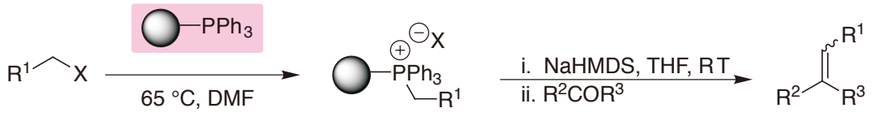
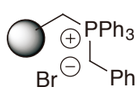
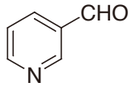
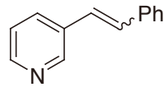
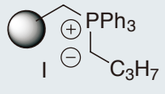
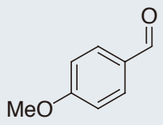
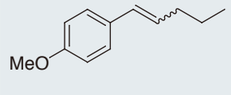
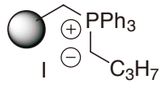
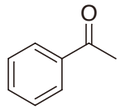
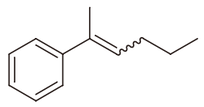


表3 PS-PPh_3を使用したWittig反応

項目	ホスホニウムレジン	カルボニウム化合物	オレフィン	単離収率(%)(シス:トランス)[a]	GC純度(%)[b]
1				81 (5:1)	95
2				94 (2:3)	91
3				88 (2:1)	94

a 比は^{1}H NMR分析によって確認
b GC分析：HP-5 phenylmethylsilicone カラム、100～250 ℃, 15 ℃/min, 10 min 保持

反応式4 PS-PPh_3を使用したハロゲン化アルキルの除去

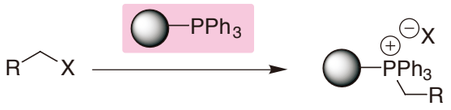


表4 PS-PPh_3(3当量)を用いたハロゲン化アルキルの除去

項目	除去された物質	溶媒	温度 (℃)	除去率 (%)[a]	時間 (h)
1	ブロモ酢酸エチル	DMF	20	100	6
2	臭化ベンジル	DMF	20	100	16
3	シンナミルクロリド	THF-DMF	50	100	10
4	臭化シンナミル	DMF	20	100	16

a GC分析：HP-5 phenylmethylsilicone カラム、100～250 ℃, 15 ℃/min, 10 min 保持

一般的な実験手順

塩素化(表1,項目4)

CCl_4 (1 g, 8 mL 中に2.12 mmol)にPS-PPh_3を添加した懸濁液に、CCl_4 (152 mg, 2 mL 中1 mmol)にpiperonyl alcoholを添加した溶液を加えました。反応液を3時間還流下で加熱し、その後理論収率・純度100%で純粋なpiperonyl chlorideを得るために溶液を濾過および濃縮しました。

光延反応(表2,項目3)

PS-PPh_3(311 mg, 0.66 mmol)の入った反応容器に、p-methoxyphenol溶液(無水THF 1 mL 中0.45 mmol)を加えました。懸濁液を5分間静置し、次にDBAD (di-tert-butyl azodicarboxylate) 溶液(1 mL, 無水THF中0.48 mmol)を加えました。さらにTHF 0.5 mLを加え、その溶液を30分間室温で攪拌しました。ベンジルアルコール溶液(1 mL, , 無水THF中0.3 mmol)を加え、反応液を一晩攪拌しました。過剰なフェノールをすべて除去するため、MP-Carbonate (274 mg, 0.75 mmol)を加えて混合物をさらに2時間攪拌しました。混合物を濾過してTHFで洗浄(2 x 2 mL)しました。この溶液にTFA-DCM-水 (50:48:2)溶液5 mLを加え、この混合物を室温で2時間攪拌しました。その後、生成物をMTBEで抽出し、水で洗浄し、MTBE層を濃縮して収率81%および純度100%で生成物が得られました。

Wittig反応(表3,項目2)

1-Iodobutane (0.53 mL, 8.52 mmol)をDMF30 mLにPS-Triphenylphosphine (3.0 g, 4.26 mmol)を添加した懸濁液加え、反応液を65 ℃で48時間攪拌しました。その結果得られたホスホニウムレジンをDMF (4 x 40 mL), トルエン (4 x 40 mL), DCM (4 x 40 mL), ジエチルエーテル (4 x 40 mL)で洗浄し、真空中でホスホニウムレジンの懸濁液にsodium bis(trimethylsilyl)amide (THF 中 NaHMDS 2.0 M, 0.4 mL, 0.8 mmol)を加え、反応液を1時間攪拌しました。過剰な塩基を除去するためにイリドレジンをTHFで洗浄(5 x 4 mL)しました。無水THF(2 mL)にイリドレジンを添加した懸濁液に、THF (2 mL)にp-methoxybenzaldehyde (0.2 mL, 0.1 mmol) を添加したを加えて16時間攪拌しました。溶媒を濃縮して収率94%(GC純度91%)でオレフィンが得られました。

ハロゲン化アルキルの除去(表4,項目2)

PS-Triphenylphosphine (3.0当量)を、DMF(加えたレジン1 gあたり10 mL)に臭化ベンジル(1.0当量)を添加した溶液に加え、反応液を室温で5～16時間攪拌しました。GC分析では、6時間後の除去率>80%、16時間後の除去率100%という結果が得られました。

注文情報

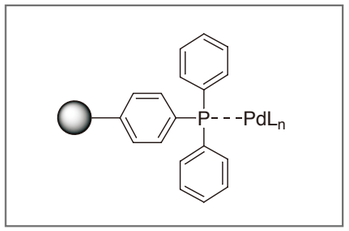
製品番号	数 量
800510	3g
800378	10g
800379	25g
800380	100g
800381	1000g

References

1. Relles, H. M.; Schluenz, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6469.
2. Regen, S. L.; Lee, D. P. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1669.
3. Landi, J. J. Jr.; Brinkman, H. R. *Synthesis* **1992**, 1093.
4. Tunoori, A. R.; Dutta, D.; Georg, G. I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8951.
5. Part Number 440-0200-C. (ISOLUTE Si II 2 g/5 mL)
6. Vasudevan, A.; Park, D. C.; Wodka, D.; Gentles, R. G. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 442.
7. Bernard, M.; Ford, W. T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 326.
8. Bolli, M. H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1. **1998**, *15*, 2243.
9. Part Number 440-0100-C. (ISOLUTE Si II 1 g/6 mL)
   Compatible Solvents: DMF (3.5 mL/g), THF (4.1 mL/g), DCM (5 mL/g), benzene (3.1 mL/g)

PS-PPh3-Pd

ポリマー担持Triphenylphosphine-Pd(0)



化学名	Polystyrene Triphenylphosphine Palladium(0)
レジンタイプ	Poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 0.1 mmol/g, 最小ロード 0.08 mmol/g (ICP分析に基づく)
ビーズ径	75～150ミクロン
使用溶媒	DMF (3.5 mL/g), THF (4.1 mL/g), DCM (4.9 mL/g)

■ 用途

・鈴木カップリング用パラジウム触媒

■ 代表的な反応条件

触媒0.5 mol%、75 ℃、16時間

概　要

PS-PPh3-Pdは低分子触媒tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) [Pd(PPh3)4]のポリスチレン担持等価体です。このレジンは主にアリールボロン酸とハロゲン化アリールの鈴木・宮浦カップリング反応の触媒として使用されます。PS-PPh3-Pdはその他のPd(PPh3)4を使用するパラジウム触媒プロセスでも使用できます。このレジンは、試薬の取り扱い、後処理、生成物の単離、パラジウムの除去を簡単にし、かつ既存の触媒と同じようなパフォーマンスを示すように開発されました。

カップリング反応とPS-PPh3-Pd

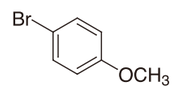
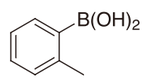
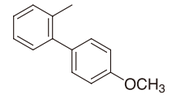
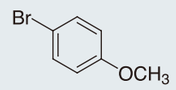
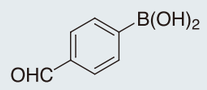
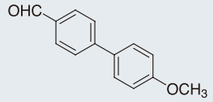
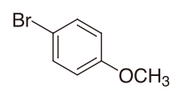
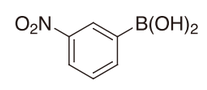
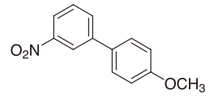
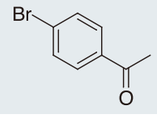
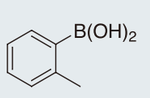
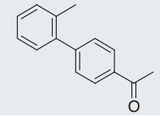
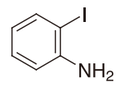
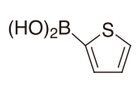
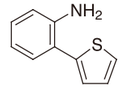
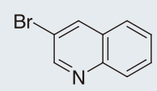
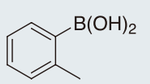
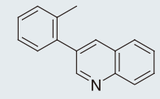
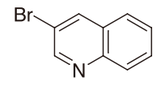
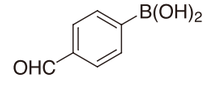
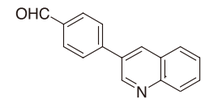
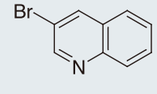
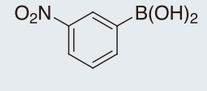
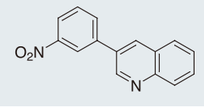
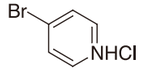
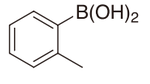
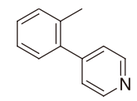
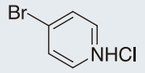
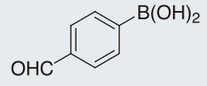
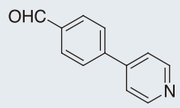
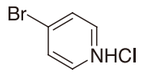
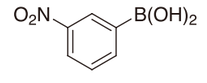
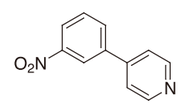
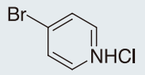
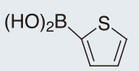
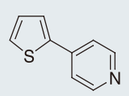
低分子触媒であるPd(PPh3)4は、鈴木カップリングのようなクロスカップリング反応など、多数の炭素-炭素結合形成反応の第一選択肢として使われる標準的な触媒です[1]。鈴木カップリングは対称・非対称ビアリール化合物の生成に最も広く行われているカップリング方法のひとつです[2]。この反応を行うにはPd(PPh3)4は反応条件が温和で反応性の範囲が広いため、他のパラジウム触媒よりも好まれて使用されています。しかしながら、パラジウムを触媒とする触媒反応は広く用いられているにもかかわらず、後処理での残存したパラジウムの除去は依然として大きな問題となっています。活性医薬品成分では、パラジウムの量を100分の1(ppm)レベルに減らすことが求められており、パラジウムの除去は特に大きな課題となっています。[3]

PS-PPh3-PdはPd(PPh3)4と同じような範囲と反応性を持ちながら、更にポリマー担持試薬としての取り扱いと精製の便利さが加わっています。さらに低分子試薬と異なり、PS-PPh3-Pdは大気中で安定であり、室温で長時間保存しても分解しません。レジンは通常の計量ツールを使用して実験台上で計量ができ、特別な取り扱い方法は必要ありません。アリールボロン酸による臭化アリールとヨウ化物の鈴木クロスカップリング反応における代表的な反応条件では、PS-PPh3-Pd触媒0.5 mol%を用います。反応をK_2CO_3水溶液存在下でジメトキシエタン(DME)とEtOHの混合物(1：1)中、75 ℃で16時間行います。反応完了後、反応混合物をDCMと水で希釈し、シリカゲルSPEカートリッジで有機層を分離・濾過します[4]。次に生成物を濃縮します。このプロトコルを用いると、優れた収率と純度で生成物が得られ、残存しているパラジウムの量はわずか <100 ppmでした。パラジウムのレベルを下げる必要がある場合、最後の濃縮段階の前に、パラジウムを除去するレジンであるMP-TMT[5]を使用すると良いでしょう。低分子触媒Pd(PPh3)4を使用した対照実験では、得られた生成物中のパラジウムは1700 ppmにも達しました。カップリングのパートナーとして窒素複素環臭化物を用いる場合も、MP-TsOHカートリッジに有機層をロードする以外は手順は同じです[6]。溶液はカートリッジに通し、MeOHで洗浄して不純物を除去します。その後、アンモニアメタノール溶液を加えてカートリッジから生成物をリリースし、MeOHで洗浄します。合わせたMeOH溶液を濃縮して生成物を得ます。

反応性

PS-PPh3-Pdの反応性および範囲を評価するために、一連の鈴木カップリング反応を行いました。**表.1**に示すように、基質にはさまざまな臭化アリールおよびアリールボロン酸を用いました。カップリング反応は担持触媒0.5 mol%を使用して行いました。比較のために、対照としてほとんどの反応を低分子触媒Pd(PPh3)4 0.5 mol%を用いて行いました。(すべての場合において、標準プロトコルに従いました。)また、出発物質の転換率(%)を確認するため、生成物をGCで分析しました。化学純度はGCおよび^{1}H-NMRによって算定しました。
その結果複素環臭化物などの一連の臭化アリールは、検討した一連のボロン酸により生成物へ変換されました。ほとんどの場合、レジン担持触媒の結果は低分子触媒と同等でした。例外として、2-ヨードアニリンと2-チエニルボロン酸(**表.1** 項目5)の反応ではPS-PPh3-PdよりもPd(PPh3)4の方が高収率と高純度となりました。いずれの触媒も優れた結果を示しましたが、担持触媒を使用したほうが計量、分注が容易であり、生成物中の残存パラジウムのレベルは大幅に低くなりました。

表1 アリールハロゲン化合物とアリールハライドの鈴木カップリング

項目	アリールハライド	ボロン酸	生成物	PS-PPh3-Pd 転換率 (純度) (%)	Pd(PPh3)4 転換率 (純度) (%)
1				97 (97)	100 (94)
2				98 (87)	97 (87)
3				98 (85)	99 (90)
4				100 (95)	ND
5				51 (36)	100 (93)
6				98 (98)	76 (79)
7				89 (85)	93 (73)
8				93 (69)	99 (76)
9				99 (97)	99 (89)
10				99 (94)	99 (96)
11				99 (90)	99 (92)
12				99 (99)	99 (95)

a K_2CO_3 2.5当量と使用

容量、安定性、取り扱い

レジン触媒のパラジウムのロード量は元素分析によって決定しました。低分子触媒と異なり、このレジンは空気中の保存および使用中でも安定であることがわかりました。レジンの計量は通常の計量法を用いて実験台上で行うことができます。レジンは密度が均一なので、自動充填装置またはArgoScoopレジンディスペンサー（製品番号 900131）などのマニュアルディスペンサーで分注することもできます。乾燥条件における静電気により取り扱いが困難になる恐れがありますが、プラスチックの計量ツールを避けると、この問題を最小限にとどめることができます。

パラジウム残存量

担持触媒PS-PPh3-Pdおよび低分子触媒Pd(PPh3)4の両方を使用して得られた粗生成物中の残存パラジウムの有無を検証する実験を行いました。平均で、PS-PPh3-Pdを触媒とする反応による生成物のパラジウムの濃度は、50～100 ppmであることがわかりました。従来のPd(PPh3)4を触媒とする反応による生成物では、パラジウムのレベルは1000～1700 ppmでした。PS-PPh3-Pdは、Pd(PPh3)4を用いるその他の種類のパラジウム触媒プロセスでも使用することができます。

一般的な実験手順

アリールボロン酸とアリールハロゲン化合物の鈴木カップリング反応 (表1,項目1)

DME (1 mL)に4-bromoanisole (0.187 g, 1 mmol)を加えた溶液をPS-PPh3-Pd(0) (0.05 g, 0.005 mmol, 0.10 mmol/g)に加え、続いてEtOH(1 mL)にメチルベンゼンボロン酸(0.162 g, 1.2 mmol)を加えた溶液と水(0.5 mL)にK_2CO_3 (0.207 g,1.5 mmol)を加えた溶液を加えました。反応混合物は75 ℃で16時間攪拌し、室温に冷まして、DCM (1 mL) および水(2 mL)で希釈しました。その後、DCM (4 mL)で前処理したシリカSPEカートリッジ(ISOLUTE Si II 500 mg/6 mL, 製品番号 440-0050-C)に有機層を通しました。流出液を回収してカートリッジをDCM (3 x 3 mL)で洗浄し、流出液と合わせて濃縮し、収率95%(0.19 g, GC純度 97%)で4-(o-tolyl)anisoleを得ました。生成物の残存パラジウム量は90 ppmと測定されました。低分子触媒Pd(PPh3)4を用いた対照実験で測定されたパラジウムの量は1700 ppmでした。

注文情報

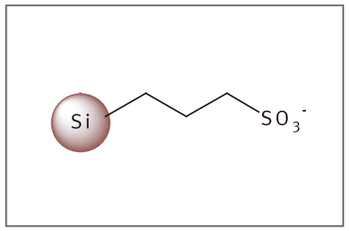
製品番号	数　量
800473	1g
800474	10g
800475	25g
800476	100g

References

1. See, for example, (a) Handbook of Reagents for Organic Synthesis Reagents, Auxiliaries and Catalysts for C-C Bond Formation, Coates, R. M.; Denmark, S. E. Eds., Wiley, New York, 1999, pp 596-604 and references cited therein; (b) Stanforth, S. P. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263.
2. (a) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. Synth. Commun. 1981, 11, 513; (b) Suzuki, A. Pure Appl. Chem. 1994, 66, 213; (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
3. (a) Chen, C; Dagneau, P.; Grabowski, E. J. J.; Oballa, R.; O'Shea, P.; Prasit, P.; Robichaud, J.; Tillyer, R.; Wang, X. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 2633; (b) Rosso, V. W.; Lust, D. A.; Bernot, P. J.; Grosso, J. A.; Modi, S. P.; Rusowicz, A.; Sedergran, T. C.; Simpson, J. H.; Srivastava, S. K.; Humora, M. J.; Anderson, N. G. *Org. Process Res. & Dev.* **1997**, *1*, 311.
4. Part Number 440-0100-C. (ISOLUTE Si II 1 g/6 mL)
5. Part Numbers: 801469, 10 g; 801470, 25 g; 801471, 100 g; 801472, 1000 g. (page 79)
6. Part Number 800477-0050-C. (MP-TsOH 500 mg/6 mL) (page 102)

Si-Propylsulfonic Acid (SCX-2)

スカベンジャー/試薬



化学名	Silica Propylsulfonic Acid (Si-propylsulfonic acid; SCX-2)
固相担持体のタイプ	シリカ
容量	標準ロード 0.7 mmol/g
サイズ	52 μm
外観	易流動性の灰色粉末
使用溶媒	MeOH, DCM, ACN, アセトン, 酢酸エチル, DMF, DMSO

■ 用途
・アミンのスカベンジャー
・キャッチ＆リリース
・酸触媒

■ 一般条件
粗反応混合物に2～4当量、1時間

概　要

ISOLUTE® Si-Propylsulfonic acid (SCX-2) は強酸のクラスに属します。ISOLUTE Si-TsOH (SCX-3)[1]と同様に、(a)アミンおよびアニリンやボロハイドライドなどその他の塩基の除去に使用したり、(b)反応において酸触媒として使用したり、(c)反応停止剤としての水または有機酸の代替物質として使用することができます。粗反応混合物を濃縮して乾燥させ、生じた易流動性の固相をフラッシュカラムクロマトグラフィーで直接精製できます。

用途

アミンのキャッチ&リリースおよび精製

ISOLUTE Si-Propylsulfonic Acidは、アミンの「キャッチ＆リリース」精製に用いる強陽イオン交換体(SCX)です。アミンを含有する溶液がSi-propylsulfonic acid (SCX-2)カラムを通過するとき、アミンはSCX-2によって保持、すなわち「キャッチ」されます。不純物は保持されず、MeOH、ACN、THFなどの有機溶媒でカラムを洗浄することによりさらに除去されます。その後、生成物はアンモニアメタノール溶液で溶出することにより、カラムから「リリース」されます。弱い共役酸(例：酢酸塩およびトリフルオロ酢酸)のアミン塩はシリカ上で交換され、アンモニアメタノール溶液で洗浄するとフリーのアミンとしてリリースされます。
DMF溶液からのアミンの単離にも、SCX-2カラムが使用できます。DCMまたはMeOHを使ってDMFを完全に除去した後、保持されているアミンはアンモニアメタノール溶液で溶出されます。そして、揮発性のアンモニアメタノール溶液をエバポレーションして除去することにより、アミンを単離します。DMF,DMSOなど、ある種の粘性溶媒によるサンプルの流速の遅さを、真空度を上げる、カラムを加圧する、低粘性溶媒で薄めるなどにより改善することができます。

不純物の除去

ISOLUTE Si-TsOH (SCX-3)[1]やMP-TsOH[2]と同様に、ISOLUTE Si-Propylsulfonic acid (SCX-2)カラムは不純物を除去して反応混合物を精製するために使用することもできます。SCX-2カラムに反応混合物を通過させると、混合物内の塩基性成分がすべて除去されます。さらに選択性が求められる場合は、例えば、PS-Isocyanate[3](第一級および第二級アミンの除去)、PS-Benzaldehyde[4](第一級アミンの選択的除去)など、より選択性の高いスカベンジャーレジンを使用すると良いでしょう。選択性を高める別のアプローチとしては、誘導体化法による精製を利用することも可能です。

その他のアプリケーション

光延反応、鈴木カップリング反応、ヘック反応において、トリフェニルホスフィンオキサイドとパラジウムが含有している混合物から純粋な生成物を単離するのは非常に困難な作業です。SCX-2カラムは、こうした生成物が塩基性官能基をもつ場合に精製に使用できます。反応混合物をカラムにチャージすると、生成物はSCX-2によって保持されます。副生成物はMeOHまたはDCMによる洗浄で容易に除去できます。その後、2 Mのアンモニアメタノール溶液で溶出することにより、生成物がリリースされます。

注文情報

製品番号	数 量
9536-0010	10g
9536-0025	25g
9536-0100	100g
9536-0500	500g
9536-1000	1000g

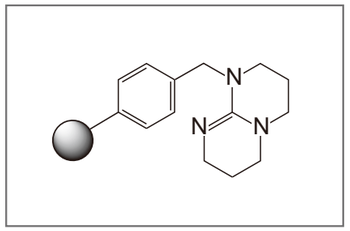
References

1. ISOLUTE Si-TsOH (SCX-3): Part Numbers 9533-0010 (10g); 9533-0025 (25g); 9533-0100 (100g); 9533-0500 (500g); 9533-1000 (1000g); 533-0050-B (SPE, 500mg/3mL); 533-0100-C (SPE, 1g/6mL)
2. MP-TsOH(65): Part Numbers 800477-0010-BG (SPE tab-less, 100mg/3mL); 800477-0025-CG (SPE tab-less; 250mg/6mL); 800477-0050-CG (SPE tab-less; 500mg/6mL)
3. PS-Isocyanate: Part Numbers 800495 (3g); 800260 (10g), 800261 (25g), 800262 (100g); 800311 (1000g)
4. PS-Benzaldehyde: Part Numbers 800502 (3g); 800360 (10g), 800361 (25g), 800362 (100g); 800363 (1000g)

ISOLUTE is a registered trademark of Biotage.

PS-TBD

レジン担持塩基



化学名	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene polystyrene
レジンタイプ	1% 架橋Poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 1.3 mmol /g, 最小ロード 1.1 mmol/g (酸/塩基 滴定に基づく)
ビーズ径	75～150ミクロン 100～200メッシュ (95%以内)
使用溶媒	DCM (7.6 mL/g), DMF (3.5 mL/g), THF (6.6 mL/g), MeOH (6.6 mL/g), ACN (2.5 mL/g)

用途

・フェノールおよびアミンのアルキル化
・ハロゲン化アルキルを用いたカルボン酸のエステル化
・活性メチレン化合物のアルキル化
・有機ハロゲン化合物の脱ハロゲン化
・アリールトリフラートおよびアリールノナフラートのハイスループット合成
・ウィリアムソンのエーテル合成

一般的な使用条件

限定試薬に対して2～3当量

概 要

PS-TBDはポリマー担持塩基であり、ポリスチレンに固定した二重環グアニジン成分(1,5,7-triazabicyclo [4.4.0]dec-5-ene)からなります。PS-TBDは、有機合成および試薬除去に用いる担持第三級アミンであるPS-DIEA、PS-NMMより強力なポリマー担持塩基です。PS-TBDの公表されているアプリケーションとしては、フェノール[1]やアミンのアルキル化[2]、ハロゲン化アルキルを用いたカルボン酸のエステル化、活性メチレン化合物のアルキル化、有機ハロゲン化物の脱ハロゲン化[3]、アリールトリフラートおよびアリールノナフラートのハイスループット合成[4]、リゾリン脂質の位置選択的合成[5]があります。

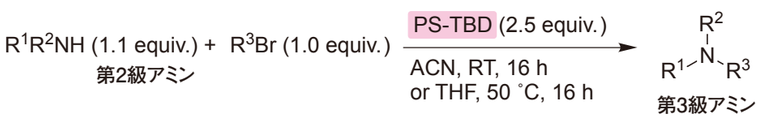
酸のスカベンジング

アルキル化反応において、本レジンは酸をスカベンジングすることができます。求電子(例：結合フェノラートを形成しているフェノール)はレジン担持体への求核性によりPS-TBD上でキャッチされ、生成物は溶液中に残されます。限定試薬として求電子剤を用いれば、過剰な求核剤はレジンに結合することによって、生成物の精製が可能になり、濾過、溶媒の濃縮により高純度で目的生成物が得られます。

第二級アミンと活性化アルキルの反応による第三級アミンの合成

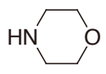
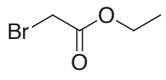
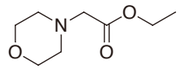
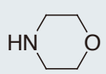
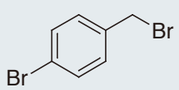
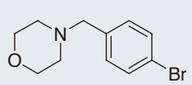
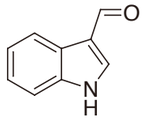
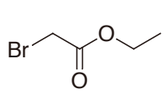
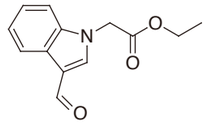
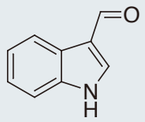
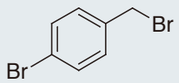
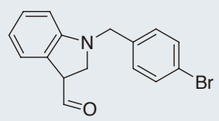
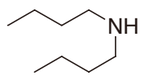
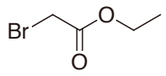
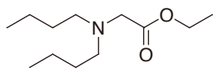
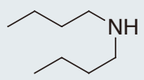
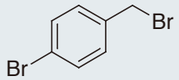
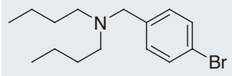
PS-TBD存在下で第二級アミンと活性臭化アルキルを反応させることにより、第三級アミンを合成しました(**反応式.1**)。アミンは臭化アルキル過剰(1.1当量)で使用しました。PS-TBD 2.5当量の場合に最も良い結果が得られました。溶媒と反応温度の選択が重要であることがわかり、50℃でTHFを用いた場合と室温でACNを用いた場合が最適な条件となりました。16時間で臭化アルキルが完全に反応し、目的の第三級アミンと残存した第二級アミンの混合物が得られました(約0.1当量)。

反応式1 第二級アミンと活性臭化アルキルの反応による第三級アミン合成



MP-Isocyanate（アミン除去用のマクロ多孔質スカベンジャー）を加えて室温で撹拌し、混合物から過剰な第二級アミンを選択的に除去しました。ACN中ではMP-Isocyanateの方が反応性が高いため、PS-IsocyanateよりもMP-Isocyanateを優先的に使用しました。アミン合成の条件は構造をもとに一般化することができる一方で、基質の作用を考慮する必要があります。たとえば、ethyl α-bromoacetateと 4' -bromobenzyl bromideのいづれでもジブチルアミンと反応させた場合、室温でACNを溶媒とした場合の方が高温でTHFを溶媒とした場合よりもジブチルアミンとの反応による収率は高くなります（それぞれ71%：30%と70%：60%）（**表.1**、**項目5,6**）。THFを溶媒とした場合が低収率・高純度であるのは、高温では揮発性のアミンが失われ、結果として生じた過剰な臭化アルキルがレジンと反応して四級塩を形成するためと考えられます。対照的に、indole-3-carboxaldehydeと4' -bromobenzyl bromideの反応の場合は、THFを50℃で用いた方が、ACNを用いた場合よりも収率は高くなりました（90%：33%）（**表.1**、**項目4**）

表1 PS-TBDを使用したアミンのアルキル化の結果

項目	アミン	求電子剤	生成物	ACN 室温 16時間		THF 50℃ 16時間	
				収率(%)	純度(%)	収率(%)	純度(%)
1				88	100	64	100
2				83	100	87	100
3				68	100	79	100
4				33	100	90	100
5				71	100	30	100
6				70	100	60	100

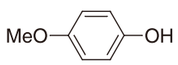
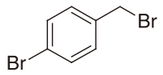
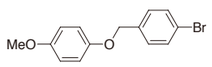
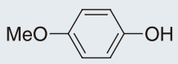
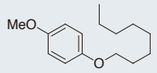
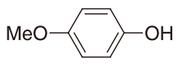
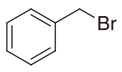
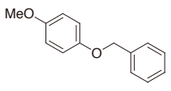
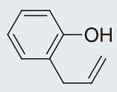
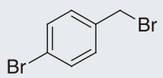
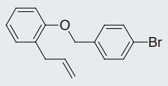
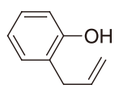
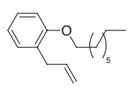
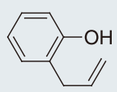
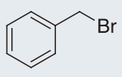
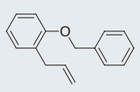
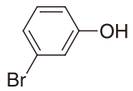
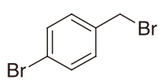
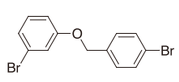
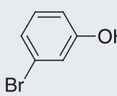
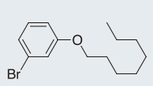
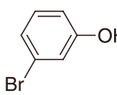
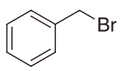
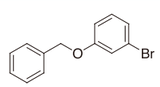
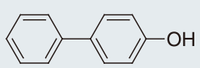
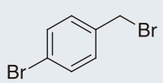
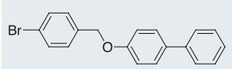
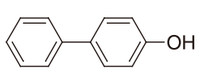
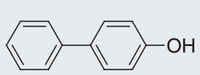
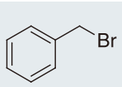
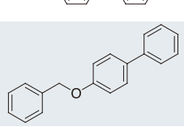
ウィリアムソンのエーテル合成

ウィリアムソンのエーテル合成でのPS-TBDの使用を、レジンを使用したキャッチ＆リリースプロトコルの例を用いて検討しました。様々なフェノールをPS-TBDで作製し、次に様々な臭化アルキルを限定試薬として用いて処理しました（**反応式.2**）。最初はPS-TBDを1.5当量および3当量使用して検討しました。フェノールはPS-TBDで1時間調製して担持フェノラートを作製し、臭化アルキルをを加えました。PS-TBD3当量で臭化物はアリルエーテルに完全に変換され、濾過・濃縮後に高純度で得られました。PS-TBD1.5当量で同じ反応を行ったところ、大部分の場合、フェノールの残存が確認されました。PS-TBD 3当量の方が結合フェノラートとして最終反応物からフェノールを分離するのには有効なため、THFおよびACNを溶媒として用いると、より網羅的で選択的なアリルエーテルの生成が可能になります。

PS-TBDを用いた第三級アミン合成とは反対に、ウィリアムソンのエーテル合成ではACNの使用は高温でのみ有効であることがわかりました。THF中で行った同じ反応と比較し、ACN中でこれらの反応物を55℃で16時間加熱するのが最適で高収率で優れた純度のエーテルが生成されました。THF中での反応は室温で有効でしたが、生成物の収率と純度にばらつきがありました。低純度の生成物が得られたケースでは、未知の構造の副生成物の混合が認められました。

反応式2 ウィリアムソンのエーテル合成におけるPS-TBDの使用

表2 PS-TBDを使用したウィリアムソンのエーテル合成の結果

項目	フェノール	求電子剤	生成物	ACN 55 ℃ 16時間		THF 室温 16時間	
				収率(%)	純度(%)	収率(%)	純度(%)
1				89	100	87	100
2				97	100	63	45
3				91	100	90	100
4				95	100	38	89
5				94	100	88	100
6				96	100	89	100
7				90	100	45	17
8				92	100	66	42
9				91	100	77	100
10				90	100	77	100
11				85	100	91	100
12				88	100	90	100

PS-TBDを使用した結合フェノラートの形成を実証するために、ACNに4-methoxyphenol 0.3 Mを加えた溶液をレジン1当量と混合しました。その溶液をサンプリングして4-methoxyphenolの内部標準に対する濃度を測定しました。2時間後、レジンは溶液から84%の4-methoxyphenolを除去しました。第二の実験として、レジン担持フェノラートを濾過し、ACNで洗浄しました。PS-TBDによる4-methoxyphenolの数値は以前と同様でした。これは、フェノラートPS-TBD塩がACNの洗浄に対して安定であることを示しています。同様の実験で、THF中でのPS-TBDによるフェノールの保持は、ACN中の半分でした。

一般的な実験手順

PS-TBD使用した第二級アミンのアルキル化

PS-TBD (0.28 mmol, 2.5当量, 200 mg, 1.4 mmol/g)をTHFおよびACNそれぞれにアミン(0.12 mmol, 1.1 当量, 0.49 mL, 0.25 M)を加えた溶液で1時間調製しました。(注：平衡化の時間が短くても同様の効果があります。) ハロゲン化物溶液(0.11 mmol, 1.0当量, 0.45 mL, 0.25 M)をそれぞれの反応容器に加え、続いてTHFまたはACNのいずれかを1 mL加えて合計 2 mLとしました。THF中での反応は、50 ℃で16時間行い、ACNでの反応は室温で16時間行いました。その後、それぞれの容器にMP-Isocyanate (0.99 mmol, 10当量, 570 mg, 1.73 mmol/g)を加え反応液をさらに16時間室温で撹拌し、濾過しました。濾液を濃縮し、GCおよび ^{1}H NMRで確認した構造によって純度を測定しました。

PS-TBDを使用したフェノールのアルキル化

PS-TBD(0.34 mmol, 3.0当量, 240 mg, 1.4 mmol/g)を、THFおよびACNそれぞれにフェノール(0.12 mmol, 1.1 当量, 0.49 mL, 0.25 M)を加えた溶液で1時間調製しました。ハロゲン化物溶液(0.11 mmol, 1.0当量, 0.45 mL, 0.25 M)をぞれぞれの反応容器に加え、続いてTHFまたはACNのいづれかを1 mL加えて合計2 mLとしました。THF中での反応は室温で16時間行い、ACN中での反応は55 ℃で16時間行いました。濾液を濃縮し、^{1}H NMRで確認した構造およびGCにより純度を測定しました。

注文情報

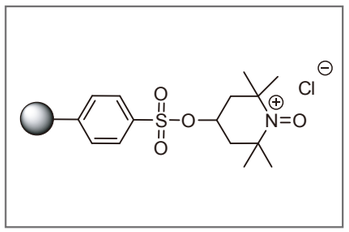
製品番号	数 量
800513	3g
800421	10g
800422	25g
800423	100g
800424	1000g

References

1. Morrissey, M. M.; Mohan, R.; Xu, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7337.
2. (a) Iijima, K.; Fukuda, W.; Tomoi, M. *Pure Appl. Chem.* **1992**, A29(3), 249. (b) Organ, M. G.; Dixon, C. E. Biotech. *Bioeng. Comb. Chem.* **2000**, *71*, 71.
3. (a) Tomoi, M.; Kato, Y.; Kakiuchi, H. *Makromol. Chem.* **1984**, *185*, 2117. (b) Tomoi, M.; Watanabe, T.; Suzuki, T.; Kakiuchi, H. *Makromol. Chem.* **1985**, *186*, 2473.
4. Boisnard, S.; Chastanet, J.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7469.
5. Tamura, Y.; Fukuda, W.; Tomoi, M. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2907.

PS-TEMPO

ポリマー担持酸化剤



化学名	2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl sulfonylpoly(styrene-co-divinylbenzene)
レジンタイプ	1%架橋poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 1.0 ～1.5 mmol/g (分析化学)
ビーズ径	—
使用溶媒	DCM、DCE、THF、DMF、ジオキサン、トルエン

■ 用途

・温和な反応条件化での活性第一級アルコールのアルデヒドへの酸化
・活性第二級アルコールのケトンへの酸化

■ 一般的反応条件

DCM またはACN中、基質に対してレジン2.0当量、室温、16時間

概　要

ポリスチレン結合をベースとしたスルホン酸エステル架橋の2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル種(PS-TEMPO)の新規のポリマー担持酸化剤を開発いたしました。このレジンは不安定なケトンやアルデヒドなどの反応種にも素早く効果的に接触することができ、続く次の反応にも利用することが可能です。この物質はよく似た従来の反応系[1,2]と同様に室温で素早い反応速度論をもち、酸化の状態を視覚的に確認することができ、またそれを再生することで何度か繰り返して酸化反応に利用することができます。

再利用可能

PS-TEMPOは再生し何度か再利用可能です(**反応式.1**)。試薬の酸化状態を色の変化で確認でき、試薬がどの程度利用されたかを確認する目安になります(**図.1**)。

反応式1 PS-TEMPOの再利用(活性化→酸化→再利用)

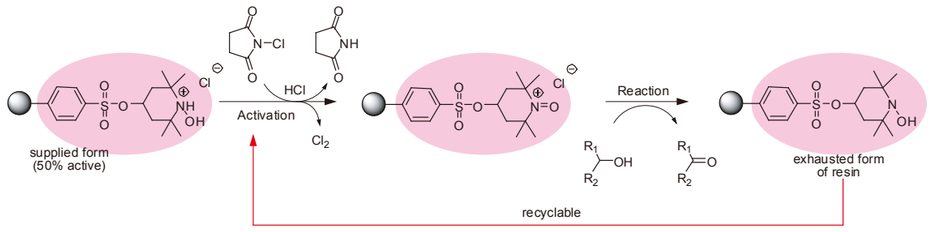
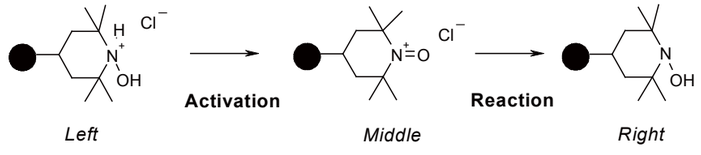


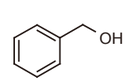
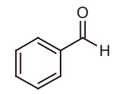
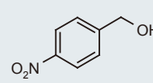
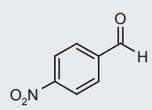
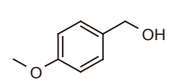
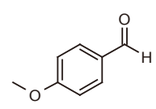
図1 DCM-ACN(1.5 mL)中のPS-TEMPO(250 mg)の様子



(左)活性化前(中)活性化を実施(右)使用後

生成物は一般的に高い純度で得られ、単離収率は良好または非常に優れた値を示します。(**表.1**)

表1 PS-TEMPOを用いた酸化反応の結果

項目	アルコール	アルデヒド	時間(h)	転換率(%)(LC-MS)	収率(%)(単離)	純度(%)(^{1}H-NMR)
1			1	>99	94	99
2			1	>99	99	97
3			1	92	99	90

一般的な実験手順

活性化

DCM - ACN (1 : 1) 中*N*-スクシンイミド(3.0 mL,3当量,1.07 M)溶液とジオキサン中塩酸(0.8 mL,3当量,4 M)を 0.5 gの PS-TEMPO (2.11 mmol/g)に添加します。混合物を室温にて緩やかに10分間攪拌します。レジンを濾過し、4 mL の DCM - ACN (1 :1)で5回洗浄し、そのまま次の酸化ステップに利用します。

酸化反応

0.5 gの活性化済みのPS-TEMPO (1.06 mmol, 2.5 当量)を 2.5 mL の DCM - ACN (1 :1)中に溶解した 0.422 mmol のアルコールに加えました。混合物を室温にて穏やかに攪拌し、LC-MS分析用として 30分ごとに サンプルを採取しました。酸化反応が完了した時点(**図.1**)でレジンを濾過し、2.5 mL の DCM - ACN(1 : 1)で 5回洗浄しました。濾液と洗浄した溶液を併せて減圧条件下で溶媒留去しました。重量を量り、適切な波長でのLC-MS および ^{1}H NMR にて分析しました。

■ 注文情報

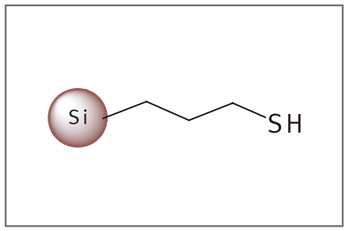
製品番号	数　量
800524	3g
800520	10g
800521	25g
800522	100g
800523	1000g

■ References

1. Lebelev, O. L. and Kazarnovskii, S. N. Zhur. Obshch. Kim. 30, **1960**, 1631
2. Booth, R. J. and Hodge, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882
3. For example MP-TsO-TEMPO, Synthesis and Purification Catalog, 2008, Biotage,pages 108-113© Biotage

Si-Thiol

スカベンジャー/試薬



化学名	Silica 1-propanethiol;3-Mercaptopropyl silica gel (Si-Thiol; Si-SH)
固相担持体のタイプ	シリカ
容量	標準ロード 1.3 mmol/g、
サイズ	64 μm
外観	易流動性の灰色粉末
使用溶媒	MeOH, EtOH, DCM, THF

■ 用途

・金属スカベンジャー（例：Pd, Pt, Cu, Hg, Ag, Pb）
・求電子剤スカベンジャー（例：アルキルハライド，ベンジルハライド，アリルハイドライド，酸塩化物，イソシアネート）

概　要

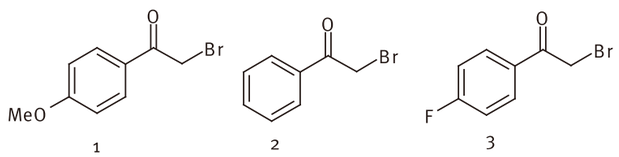
ISOLUTE® Si-Thiolは1-propanethiolのシリカ結合等価体で、アルキルハライド、ベンジルハライド、アリルハライドの他、酸塩化物、イソシアネートなどの各種求電子剤の共有結合体の除去に役立ちます。さらに、Pd, Pt, Cu,Hg, Ag , Pbなど、有機合成で使用される様々な金属の除去にも使用できます[1]。近年これらの金属は医薬原体中の不純物として除去が求められている為、Si-Thiolの活用がさらに注目されています。

用途

求電子剤スカベンジャー

ジイソプロピルエチルアミン（2当量）およびナフタレン（内部標準）の存在下、THF（1 mL）にブロモアセトフェノン1～3 (0.12 mmol,**図.1**）を添加した溶液にISOLUTE Si-Thiol (0.63 mmol, 0.5 g)を塩基として加えました。

図1　除去に用いたブロモアセトフェノン



その混合物を5分間撹拌後、濾過してDCM-MeOHの1：1混合物（8 mL）で洗浄しました。濾過を濃縮してHPLCで分析した結果、5分間で除去率は98%でした。（**図.2**）

このスカベンジャーは環状第二級アミン（4～6）と過剰2-ブロモアセトフェノン（1～3）をTHF中で反応させ、環状第三級アミンを合成した後、ブロモアセトフェノンを除去するのに大変便利です。（**反応式.1**）

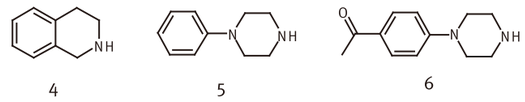
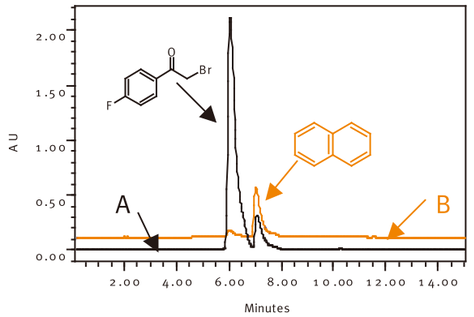
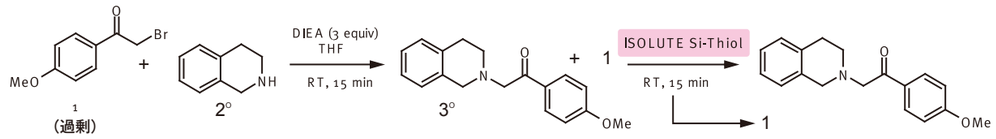


図2　塩基としてSi-Thiolを用いた反応のHPLC分析結果



出発混合物（A）と、Si-Thiolで処理した後、結果として得られた混合物（B）を重ねて示す。
HPLC条件：Xterra® MS C184.6 x50 mm(5 μm), 254 nmでUV検知

反応式1　2-ブロモアセトフェノンによる環状第二級アミンのNアルキル化反応と、それに続くISOLUTE® Si-Thiolスカベンジャーを用いた高速精製



安定性

ISOLUTE® Si-Thiolは生体分析レベルの高純度のシリカゲルを用いて製造されており、本製品を利用することで反応系へ不純物が混入する可能性を限りなく低くします。空気によるレジンの酸化も確認されておらず、12ヶ月安定です。

非特異的結合

ISOLUTE® Si-Thiolと塩基性アミン（例：ベンジルアミン）は非特異的な結合をしないため、従来の金属スカベンジャーと比較して医薬原体の損失を抑えることができます。

一般的な実験手順

求電子剤の除去

THF（1 mL）中に1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (14 mg、0.1 mmol)を添加した溶液に、2-bromo-4-methoxyacetophenone (46 mg、0.2 mmol)を加え、続いてジイソプロピルエチルアミン（55 μL, 0.3 mmol）を加えました。反応混合物を15分撹拌した後、ISOLUTE Si-Thiol (0.63 mmol, 0.5 g)を加え、さらに15分間撹拌しました。混合物を濾過し、DCM-MeOHの1：1混合物（8 mL）で洗浄しました。減圧条件下で濾液をエバポレーションし、収率99%、純度97%で生成物を得ました。

■ 注文情報

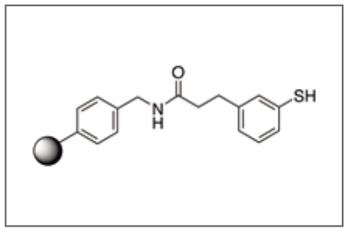
製品番号	数　量
9180-0010	10g
9180-0025	25g
9180-0100	100g
9180-0500	500g
9180-1000	1000g

■ References

1.　Crudden, C. M.; Sateesh, M.; Lewis, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127(28)*, 10045-10050

PS-Thiophenol

求電子剤スカベンジャー



化学名	3-(3-mercaptophenyl)propanamidomethylpolystyrene
レジンタイプ	1%架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準容量 1.5 mmol/g、最小容量 1.3 mmol/g (臭化ベンジルの吸収に基づく)
ビーズ径	75～150ミクロン 100～200メッシュ (95%以内)
使用溶媒	DMF (7.0 mL/g), THF (7.0 mL/g), DCM (7.0 mL/g)

■ 用途

・アルキル化剤(ハロゲン化アルキル)の除去

■ スカベンジングの一般的条件

求電子剤に対して2～3当量、20℃、DMFまたはTHF-EtOH (1:1), 1～16時間。

概　要

PS-Thiophenolは、連結されたチオフェノール官能基を持つアミノメチルレジンをベースとしています。このレジンは、ハロゲン化アルキルのようなアルキル化剤を除去するためにデザインされました。PS-Thiophenolの試験を行った結果、臭化物から臭化ベンジルにおよぶアルキル化剤の除去に効果的であることがわかりました。チオフェノラートの方が求核性が高いことからオクチル臭化物に対してポリマー担持ベンジルチオールよりもPS-Thiophenolの除去効率の方が高いことが説明できます。

除去の条件

活性化ハロゲン化物を効果的に除去するには、パラジウムチオレート塩(パラジウムトリメチルシアノレートにより形成)を使用するか、あるいはDIEAおよびMP-Carbonate存在下で行うかのいづれかが必要です。除去反応に使用する溶媒は除去率を高める上で極めて重要です。THF-EtOH(1:1)混合物とDMFが、除去反応に効果的な溶媒であることがわかりました。THF単体での除去は非効率的であることもわかりました。THF単体で反応を行う場合は、過剰なハロゲン化アルキルをPS-Thiophenolで除去する前に、EtOHを加える必要があります。(EtOHの添加は、他の溶媒中で除去を加速させるためにも必要な場合があります。)

アルキル化剤の除去

potassium trimethylsilanolate (TMSOK)を使用する場合、THF中で塩基2当量をレジンと30分作用させます。続いて過剰な塩基を除去するためレジンを3回洗浄します。これは、個々に行うことも、バルクで実行して分配することもできます。PS-Thiophenolに対して1当量の塩基を使用します。形成されるhexamethylsiloxaneは揮発性であるため、これによって後洗浄を行う手間が省けます。(ただし、レジンを若干増量しなければならない場合もあります。) 別の方法として、MP-Carbonate (2当量)存在下でPS-ThiophenolにDIEA (2当量)を加えることもできます。DIEA は、チオール形成中に生成されたハロゲン化水素に対する塩基として機能し、続いて形成されたアミンハロゲン化水素塩はMP-Carbonateで中和します。最終的なDIEAの除去はエバポレーションにより行います。

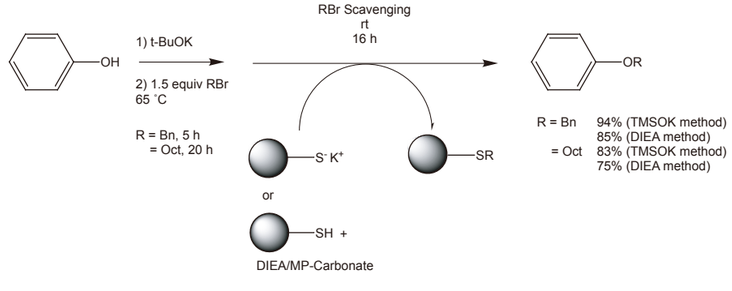
PS-Thiophenolの除去効率を、オクチルから臭化ベンジルまで様々な反応性の求電子剤について、TMSOKおよびDIEA/MP-Carbonateの両方の方法を用いて検討しました。(**表.1**)
PS-Thiophenolは、ウィリアムソンのエーテル合成におけるスカベンジャーとして効果がありました。(**反応式.1**) TMSOK およびDIEA/MP-Carbonateのいずれの除去方法を用いた場合も、高収率・高純度でした。

表1 PS-Thiophenolによるアルキル化剤の除去

アルキル化剤	PS-Thiophenol (当量)	塩基	DMF[a]中での除去率 (%)		THF-EtOH[b]中での除去率 (%)	
			1 h	16 h	1 h	16 h
Benzyl Bromide	1.90	TMSOK	—	93	100	—
Benzyl Bromide	2.34	DIEA/MP-Carbonate[2]	—	—	92	100
Cinnamyl Cloride	2.25	TMSOK	100	—	100	—
Cinnamyl Cloride	2.18	DIEA/MP-Carbonate[2]	—	100	—	
Octyl Bromide	1.87	TMSOK	—	92	79	100
Octyl Bromide	1.89	DIEA/MP-Carbonate[2]	—	86	—	—

a 除去率が80%を上回る条件では、レジンを1～2当量追加すると完了します。
b PS-Thiophenolに対してDIEAおよびMP-Carbonate 2当量

反応式1 ウィリアムソンのエーテル合成後のPS-Thiophenolによるアルキル化剤除去



一般的な実験手順

ウィリアムソンのエーテル合成における過剰な求電子剤の除去

THFにフェノール(57 mg, 0.60 mmol)を添付した0.2M溶液に、1.6 Mのpotassium t-butoxide (0.66 mmol)を0.41 mL 加えました。30分後、臭化ベンジル0.11 mL(1.5当量, 0.90 mmol)を加え、溶液を攪拌しながら65 ℃で5時間加熱しました。

反応ワークアップ

● 方法A : TMSOK

PS-Thiophenol (692 mg, 0.87 mmol/g, 0.60 mmol, 2 当量)を、THF - EtOH (1:1)中で、脱気した0.17 M TMSOK溶液(154 mg, 1.20 mmol, 2 当量) 7 mLで処理し、30分反応させました。溶液は濾過して除去し、レジンをTHF - EtOH (脱気)で3回洗浄しました。反応混合物を調整済みのPS-Thiophenolに加え、EtOH 3 mLを加え、混合物を一晩攪拌しました。その溶液をセライトに通して濾過し、レジンをTHF - EtOHで2回洗浄しました。フェニルベンジルエーテル生成物は濃縮後収率94%で単離されました。

● 方法B : DIEA/MP-Carbonate

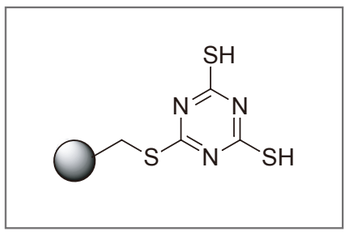
反応溶液をPS-Thiophenol 0.692g、MP-Carbonate 0.4g (2当量)、EtOH 3 mL、DIEA 0.210 mLの混合物に加えました。16時間攪拌した後、方法Aと同様の方法で、フェニルベンジルエーテル生成物を収率85%で単離しました(方法Bでは生成物の構造によりレジンを最大5回洗浄します。) 臭化オクチルを求電子剤とする合成に同様の手順を用いたところ、反応時間は20時間でPS-Thiophenol 4当量を要し、フェニルオクチルエーテルの収率は方法Aで83%、方法Bで75%でした。

■ 注文情報

製品番号	数　量
800500	3g
800273	10g
800274	25g
800275	100g
800310	1000g

MP-TMT

パラジウムスカベンジャー



化学名	Macroporous polystyrene-2,4,6-trimercaptotriazine
レジンタイプ	高度架橋 多孔質poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	> 0.5 mmol/g (窒素の元素分析)
ビーズ径	150～355ミクロン 45～100メッシュ (>90%以内)
使用溶媒	THF(4.3 mL/g), DCM(3.8 mL/g), トルエン(<4.9 mL/g), ACN(<4.6 mL/g), MeOH(4.3 mL/g), H_2O(3.7 mL/g)

■ 用途

・水溶液および有機溶媒からのパラジウム除去

■ スカベンジングの一般的条件

パラジウム含有量に対して 5当量、室温で 1～16時間

概　要

MP-TMTは、マクロ多孔質ポリスチレン担持trimercaptotriazineで、2,4,6-trimercaptotriazine(TMT)のレジン担持等価体です。このレジンは、パラジウム触媒反応から得られた生成物から残存パラジウムを除去するためにデザインされています。MPベースの共重合体レジンは、物理的に非常に頑強で、膨潤性が低くデザインされているため、容積が制限されている環境(例：マイクロウェーブバイアル、96ウェルプレートなど)での利用に理想的です。独自の孔構造によって反応部位への接触が高まり、その結果、反応スピードが向上し、回収率が高まります。耐摩性の基材構造は取扱いが容易で、移行時のロスが少なくなります。

パラジウム除去

MP-TMTは水溶液と有機溶媒のいずれにおいても、パラジウムの濃度を下げるのに非常に効果的です。MP-TMTによって処理した後、反応液を濾過してレジンを除去することにより残存パラジウムを取り除きます。

パラジウム触媒反応は有機合成において広く行われています[1]。重要な例として、鈴木反応のようなクロスカップリング反応、ヘック反応、バックウォルドアミノ化、ワッカータイプ酸化、水素添加、アリル化、インドール生成などがあります。パラジウム触媒反応は広く使用されているにもかかわらず、ワークアップにおける残存パラジウムの除去や生成物の単離が非常に困難であり、大きな問題となっています。医薬原体では、パラジウムの量を100分の1(ppm)レベルに減らすことが特に大きな課題となっています。[2]
低分子の2,4,6-trimercaptotriazineは、溶媒中のパラジウムやその他の重金属と結合して沈殿するため効果的な除去法として使用されています[3]。例えば、高度な医薬品中間体におけるパラジウム濃度は、沈殿・濾過のプロセスを用いることで約625 ppmから約40 ppmに低下します。しかし残念ながら、極性有機溶媒中のTMTパラジウム錯体の溶解性により、このアプローチでは効果と汎用性に限界があります。溶解度の問題を解決するため、TMTを不溶性ゲル状タイプポリスチレン担持体に共有結合で付加することで、ポリマー担持型のTMTを調整しました。[4] このレジンはTHF溶液のパラジウム(II)酢酸濃度を1000倍下げることができる効果的な除去法であることが実証されています。[5]

表1　THF溶液中の様々なMP-TMT量(当量)における$PdCl_2(PPh_3)_2$の除去

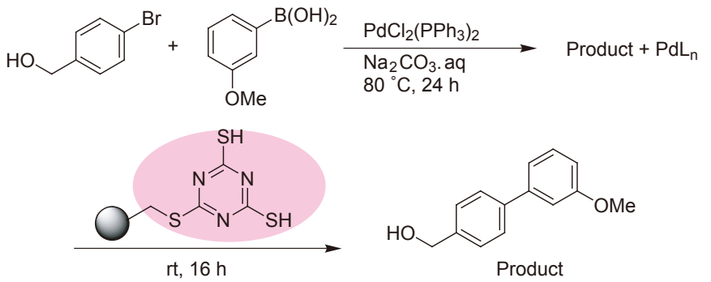
MP-TMT (当量)	Pd 除去率 (%)
10	96
5	98
2	96
1.1	79

a Initial Pd concentration = 0.0045 M, 反応時間 25 h , 20 ℃

MP-TMTのTMT量は>0.5 mmol/gです。ベースのレジンは高度に架橋したポリスチレンです。これはMP-TMTが有機溶媒でも水性溶媒でも有用で、溶媒に依存した膨潤が少ないことを意味します。パラジウム除去の一般的条件では、パラジウム含有量に対してレジン5当量を使い、反応時間16～24時間で行います(**表.1**)。THF, DCE, トルエン, ACNを用いた除去が実証されました。

実際の応用として、鈴木カップリング反応の生成物からのパラジウム除去について検討を行いました(**反応式.1**)。標準的な方法で反応と後処理を行った後、結果として得られた生成物と残存パラジウムを含む溶液を2つに分けました。一方は単純に濃縮し、もう一方は濾過と濃縮を行う前に18時間MP-TMT(5当量)で処理しました。未処理のサンプルはパラジウムを重量%濃度で3.34%含有しており、MP-TMTで処理したサンプルはパラジウム含有量は190 ppm未満に減っていました[2]。

反応式1　MP-TMTを使用した鈴木カップリング反応後のパラジウム除去



レジンの取り扱い

レジンの計量は通常の計量法を用いて実験台上で実施できます。レジンは密度が均一なので、自動充填装置またはArgoScoop®レジンディスペーサー(製品番号30042?)などのマニュアルディスペーサーで分注することもできます。乾燥条件における静電気により取り扱いが困難になる可能性があります。プラスチックの計量ツールを避けることで、この作用を最小限に抑えることができます。

一般的な実験手順

$PdCl_2(PPh_3)_2$により触媒される鈴木カップリング反応からのパラジウム除去

トルエン(110 mL)に添加した1-bromo-4-hydroxymethylbenzene (1.26 g, 6.7 mmol), 3-methoxyphenyl boronic acid (1.11 g, 7.3 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.25 g, 0.35 mmol)とNa_2CO_3水溶液(6.7 mL, 0.5 M)の混合物を不活性ガス雰囲気下で80 ℃で24時間撹拌しました。その混合液を室温までもどし、食塩水で洗浄(2x50 mL)しました。有機溶液は$MgSO_4$で乾燥させ、珪藻土の小プラグで濾過して黄色～オレンジ色の溶液を得ました。この溶液の一部を濃縮し、ICP分析によって測定することにより、パラジウムを重量%濃度で3.34%含有していることがわかりました[6]。必要な場合には、過剰ボロン酸はPS-DEAMを使用して除去します[7]。上記の濾液(15 mL)の一部は20 μmのフリット、ストップコック、キャップのついた空のカートリッジ本体に移しました[8]。それをMP-TMT (3.5 g, 1.75 mmol, 出発Pdに対して5当量)で処理し、オービタルミキサーで18時間室温にて撹拌しました。溶液を濾過してレジンを除去し、トルエンで洗浄(2x10 mL)しました。室温にてエバポレーションした後、淡黄色のオイルが得られました。生成物中の残存パラジウム濃度は< 190 ppmと測定されました。[7]

■ 注文情報

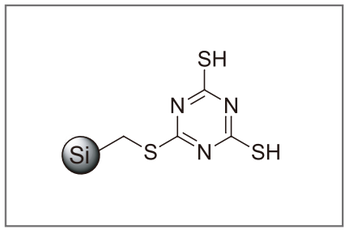
製品番号	数　量
801506	3g
801469	10g
801470	25g
801471	100g
801472	1000g

■ References

1. See, for example: Rylander, P. N. Hydrogenation methods; *Academic Press: New York*, **1985**; Hegedus, L. S. In Comprehensive Organic Synthesis, Trost. B. M.; Fleming, I. Eds; *Pergamon, New York*, **1991**,Vol 4, p. 551; Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Reagents,Auxiliaries and Catalysts for C-C Bond Formation, Coates, R. M.; Denmark, S. E. Eds; Wiley, *New York*, 1999.
2. Chen, C; Dagneau, P.; Grabowski, E. J. J.; Oballa, R.; O'Shea, P.; Prasit, P.; Robichaud, J.; Tillyer, R.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2633.
3. Rosso, V. W.; Lust, D. A.; Bernot, P. J.; Grosso, J. A.; Modi, S. P.; Rusowicz, A.; Sedergran, T. C.; Simpson, J. H.; Srivastava, S. K.; Humora, M. J.; Anderson, N. G. *Org. Process Res & Dev.* **1997**, *1*, 311.
4. Ishihara, K.; Nakayama, M.; Kurihara, H.; Itoh, A.; Haraguchi, H. *Chem Lett.* **2000**, 1218.
5. Palladium(II) acetate concentration was reduced from 47 ppm to 45 ppb upon a single treatment.
6. Quantitative inductively coupled plasma (ICP) analysis was conducted by Galbraith Laboratories, Knoxville, TN.
7. Please refer to Technical Note: PS-DEAM. (page 37)
8. Parts needed include: ISOLUTER empty reservoirs (Part Number 120-113-C), universal stopcocks (Part Number 121-0009), and column caps(Part Number 1201-0123-C).

Si-TMT

金属スカベンジャー



化学名	2,4,6-trimercaptotriazine silica
レジンのタイプ	シリカゲル
容量	標準容量 0.3 mmol/g
サイズ	60ミクロン
外観	易流動性の灰白色の粉末
使用溶媒	H_2O, ACN, MeOH, DMSO, DCM、THF, DMF, ジオキサン

■ 用途

・金属試薬の除去

■ スカベンジングの一般的条件

反応混合物に対し3当量添加し、室温で30分撹拌

概　要

ISOLUTE® Si-TMTは、2,4,6-メルカプトトリアジンのシリカゲル担持等価体で、パラジウム触媒反応からの残存パラジウムの除去に効果的に活用できます。Si-TMT内の官能基は、生体分析用レベルの高純度シリカゲルに担持していることから、本製品を利用することで反応系へ不純物が混入する可能性を限りなく低くします。ISOLUTEの修飾シリカゲルはパラジウム除去に大きな利点を持っています。

幅広い使用方法

Si-TMTは、従来のバッチ式に投入して攪拌したり、カートリッジを用いてフローで利用したり、またはマイクロウェーブの反応管に入れて利用することも可能です。またSi-TMTは室温・大気圧下において安定です。

遷移金属の効果的な除去

Si-TMTは、水溶液または有機溶媒の中に存在する遷移金属を効果的に除去します。カラム形態のバイオタージ社のSi-TMT、MP-TMT、Si-Thiol、および他社製のチオウレア修飾シリカゲルに、酢酸パラジウム(**図.1**)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウムII(DCB)(**図.2**)、およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム0(KIS)(**図.3**)を、一回通液した場合の効果を比較したところ、Si-TMTは除去率が高くフロースルーの応用に最適であることが示されました。

図1 酢酸パラジウム除去効果

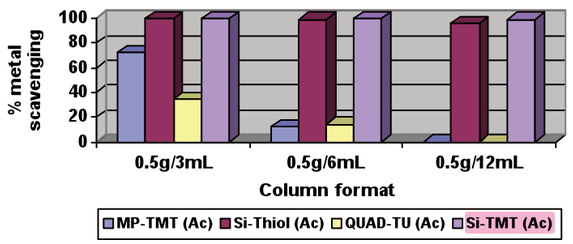


図2 ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウムII(DCB)除去効果

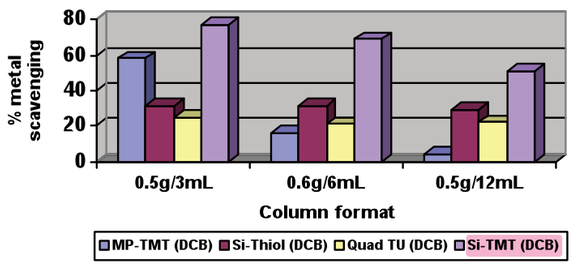
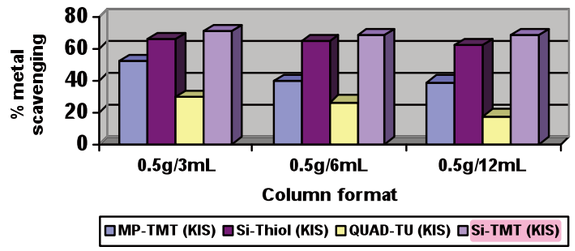


図3 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(KIS)除去効果



シリカゲルの利点

シリカゲルをベースにした製品の殆どが、ポリマー同様200 ℃ 以上の熱に耐えられる為、マイクロウェーブ合成にも応用できます。これら製品はメカニカルな攪拌に対しても壊れにくく、マグネチックおよびメカニカルスターラーの双方とも使用できます。
シリカゲルは静電気を耐電しないので計量などの取り扱いが容易です。これらの製品はガラス製品に張り付かず、化合物を回収するために多くの時間を費やす面倒な洗浄時間を短縮できます。

鈴木カップリング反応での利用

鈴木カップリング反応(**反応式.1**)を実施し、粗生成物を用いたパラジウムの除去実験を、バッチおよびフロー形式で行いました。(**表.1**) 他のシリカゲルベースの金属除去試薬と比べ、Si-TMTがパラジウム残査の除去に対して最も効果的であることが示されました。

反応式1 鈴木カップリング反応

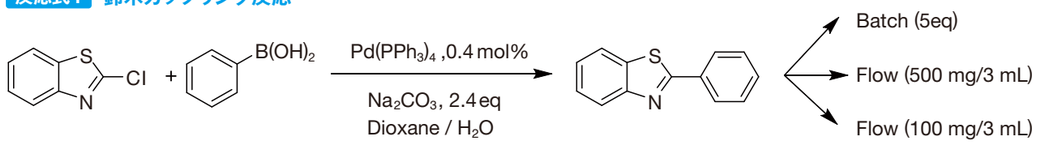


表1 鈴木カップリング反応に対する金属除去(スカベンジャー比較)

	Batch 反応 収率(%) (5当量)	Flow (カートリッジ)による除去	
		500mg/3 mL	100mg/3mL
Si-Thiol (バイオタージ)	91	86	45
Si-Thiol (他社)	82	91	45
Si-TMT (バイオタージ)	>99	>99	95

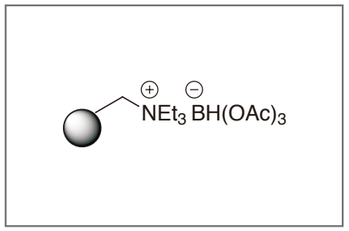
＊ 金属除去率はICPで計測。

■ 注文情報

製品番号	数　量
9538-0003	3g
9538-0025	25g
9538-0100	100g
9538-1000	1000g

MP-Triacetoxyborohydride

ポリマー担持還元剤



化学名	マクロ多孔質triethylammonium methylpolystyrene triacetoxyborohydride
担持体タイプ	マクロ多孔質ポリスチレン
容量	標準ロード 2.0 mmol/g, 最小ロード 1.8 mmol/g (HCl 1Mでの水素発生に基づく)
ビーズ径	350～1250ミクロン 18～52メッシュ (95%以内)
使用溶媒	THF (2 mL/g), DMF (2 mL/g), N-methyl pyrrolidinone (NMP) (2 mL/g)
組成	重量の10%のTHFで安定化処理したMP-Triacetoxyborohydride
保存	密閉容器で保存(安定性のために必要なTHFを10%含有しています。)

■ 用途

・第一級、第二級アミンによる還元的アミノ化

■ 還元的アミノ化の一般的条件

THF中カルボニル化合物 1.0 mL、第一級または第二級アミン 1.2 mmol、レジン2.5 mmolを室温で一晩撹拌。
(以上のうち多くの反応で、PS-BenzaldehydeまたはPS-Isocyanateを加えると生成物のワンポット精製が行える。)

概　要

MP-Triacetoxyborohydrideはtetraalkylammonium triacetoxyborohydrideのマクロ多孔質ポリスチレン担持等価体です。MP-Triacetoxyborohydrideは中性または弱酸性の反応条件下で、主にアルデヒドおよびケトンの還元的アミノ化に使用します。このレジンは試薬の取り扱いと生成物の精製を簡単にし、かつ従来の触媒と同じようなパフォーマンスが得られるように開発されました。さらに、こうした反応の多くでスカベンジャーレジンを加えて生成物のワンポット精製を行うことができます。MP-Triacetoxyborohydrideには約10%のTHFを含んでおり、静電気を生じないため取り扱いが比較的容易です。

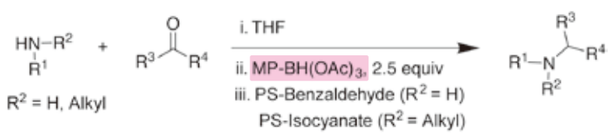
還元的アミノ化

Triacetoxyborohydrideは、カルボニル化合物の還元的アミノ化(アミンの還元的アルキル化としても有名)に最もよく用いられる試薬のひとつとなりつつあります[1,2,3]。この試薬は反応条件が温和で反応性が広いため、ほかの還元剤よりも好まれています。Triacetoxyborohydrideとの還元的アミノ化反応の一般的条件では、AcOHの存在下でTHFまたはDCEに試薬 1.5～2.0当量を加えて使用します。Triacetoxyborohydrideの短所は、難溶性であり、試薬を固相またはスラリーとして加える必要があります。さらに生成物の単離には、水による反応停止を行った後、液液抽出およびカラムクロマトグラフィーを行う必要があります。

MP-Triacetoxyborohydrideは、Triacetoxyborohydrideと同じような範囲と反応性を持ちながら、ポリマー担持試薬として取り扱いと、精製が一層便利になっています。一般的条件ではTHF中の限定試薬に対してレジン2.5当量が必要です。還元的アミノ化において他のレジンを用いて過剰アミンを除去することができます。例えば、過剰の第一級アミンを使用した還元的アルキル化の場合、生成物である第二級アミンから出発物質である過剰な第一級アミンを除去するためにPS-Benzaldehydeを使用します。同様に、第二級アミンの還元的アルキル化の場合ならば、出発物質である過剰な第二級アミンの除去にPS-Isocyanateを使用します。その後、生成物は単純なレジンの濾過作業をおこなうだけで単離できます。過剰なカルボニル化合物を用いる場合、還元的アミノ化の生成物の精製にMP-TsOHまたはISOLUTE SCX-2(Si-Propyl sulfonic Acid)によるアミンのキャッチ＆リリースを使用することもできます[4]。

Triacetoxyborohydrideは湿気に非常に敏感であり、一般的な有機溶媒にやや溶けにくいため、自動合成やパラレル合成での使用は困難です。それに対して、MP-triacetoxyborohydrideはレジンディスペンサーで使用できます。反応性アミンはDECに不溶であるため、溶媒としてはDECよりもTHFを使うことをお勧めします。(これはレジンの存在が影響しているようです。)

反応式1　第一級･第二級アミンのアルキル化



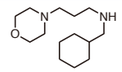
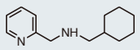
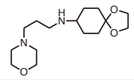
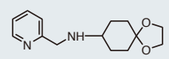
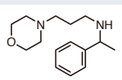
THFへの溶解性の低い基質には、DMFまたはNMPなどの極性非プロトン溶媒が使用できます。こうした溶媒を使うと、初段階の遊離アミンが変換することないため、アミン塩酸塩を直接用いることができます。

第二級アミンの合成

出発物質である第一級アミンは、モノアルキル化への選択性をコントロールするため20%過剰に使用しました。還元的アミノ化反応は、THF中で中性条件下になるようにして室温で一晩行いました。反応完了後、PS-Benzaldehydeを反応混合物に加えて過剰な第一級アミンを選択的に除去しました。第一級アミンの除去はAcOHを加えずに完了しました。(MP-Cyanoborohydrideを使用した同様の反応では、第一級アミンを完全に除去するために30%(vol.)のAcOHを必要としました。)スカベンジャーレジンの反応性が高いのは、過剰なMP-TriacetoxyborohydrideがPS-Benzaldehydeによるイミン形成を促す脱水試薬の機能を果たすためだと考えられます。生成物である第二級アミンは、レジンを濾過し溶媒を濃縮させて酢酸塩として単離しました。フリーのアミンはMP-Carbonateで酢酸塩を中和するか、MP-TsOH かISOLUTE SCX-2(Si-Propyl sulfonic Acid)カラムでキャッチ＆リリース精製を行うことで得られます。酢酸塩が形成されたのは、還元の前にイミンが形成されて水が生成され、その水によってtriacetoxyborohydride等価体の加水分解が起こるためだと考えられます。

様々な第一級アミンの還元的アルキル化の結果を**表.1**にまとめています。ほとんどの場合で、生成物は非常に高純度で単離されました。N-(3-aminopropyl)morpholineおよび2-(aminomethyl)pyridineとcyclohexanecarboxaldehydeとの反応で、過剰アルキル化された第三級アミン生成物の収率はそれぞれ16%および4%となりました(**表.1、項目1**および**2**)。N-(3-aminopropyl)morpholine および2-aminomethylpyridineによる1,4-cyclohexanedione mono-ethylene ketalの還元的アミノ化が成功したことからわかるように、酸に敏感な官能基でも反応を行うことができました(**表.1、項目3**および**4**)。アセトフェノンは、低～中程度の収率で還元的アミノ化を受け、これはTriacetoxyborohydride (**表.1,項目5**および**6**)で得られた結果と一致していました[1]。

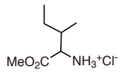
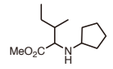
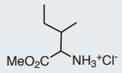
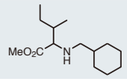
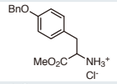
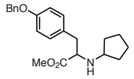
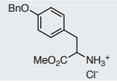
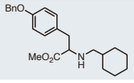
表1　MP-Tricetoxyborohydrideを用いた第一級アミンの還元的アルキル化

項目	出発アミン	カルボニル化合物	生成物アミン	収率(%)(単離後)	純度(%)
1				77	84[a]
2				90	96[a]
3				77	100
4				91	100
5				69	98

a ジアルキル化された生成物が主な不純物として検出された。

アミノエステルの塩酸塩の還元的アルキル化では反応溶媒としてDMFを使用しました。反応はアミンを限定試薬としてMP-Triacetoxyborohydride 3.5当量存在下で行い、アミン塩酸塩の中和にレジンの量を追加して用いました。結果は**表.2**に示しています。Isoleucine methyl ester hydrochlorideは、cyclopentanoneおよびcyclohexanecarboxaldehydeそれぞれにより還元的アルキル化を受け、対応する第二級アミン生成物を高収率・高純度で得ることができました(**表.2,項目1**および**2**)。
注目すべきポイントは、カルボニル化合物が過剰でも、過剰アルキル化は観測されなかった点です。Tyrosine methyl ester hydrochlorideの還元的アルキル化を行ったところ類似した結果(**表.2,項目3**および**4**)が得られました。NMPも、これらの反応において同様に効果的な溶媒として使用することができます。カルボニル化合物を過剰に用いたため、目的物の単離はMP-TsOHを使用したキャッチ＆リリースを利用しました。アンモニアメタノール溶液中の生成物のリリースの前にMeOHでMP-TsOH-アミン錯体を洗浄できるため、生成物からDMFを容易に除去することができました。

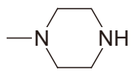
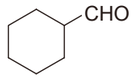
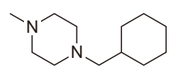
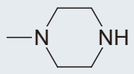
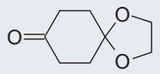
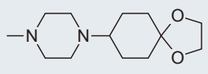
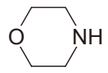
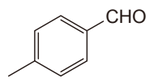
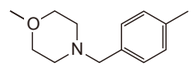
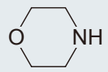
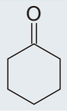
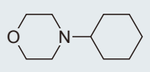
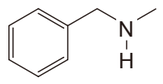
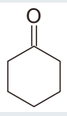
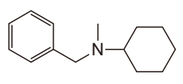
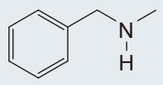
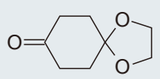
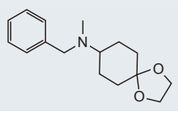
表2 DMF中でMP-Tricetoxyborohydrideを用いたアミノエステル塩酸塩の還元的アルキル化

項目	出発アミン	カルボニル化合物	生成物アミン	収率(%)(単離後)	純度(%)
1				59	98
2				93	99
3				60	93
4				74	98

第三級アミンの合成

第二級アミンの還元的アルキル化はカルボニル化合物を限定試薬として行いました。第一級アミンによる反応同様、これらの反応は、脱気したTHF中、室温で一晩行いました。反応が完了したら、過剰な第二級アミンを選択的に除去するために反応混合物にPS-Isocyanateを加えました。溶媒を濾過して濃縮することにより、第三級アミン生成物をフリーのアミンとして単離しました。(第二級アミンを使用した還元アミノ化は、反応を完結させるため、アミンを限定試薬として反応を行うこともできます。) MP-TsOHを使用したキャッチ＆リリースによって生成物のアミンから不純物を除去して精製することができます。様々な第二級アミンの還元的アルキルの結果を**表.3**に示します。アルデヒドおよびケトンを伴う環状第二級アミンそれぞれについて、目的物が得られました(**表.3,項目1～4**)。不飽和環状第二級アミン(例：N-benzylmethylamine)も、対応する第三級アミンに円滑に変換されました(**表.3,項目5,6**)。すべての場合において、生成物は単純な濃縮により純度が高い形で単離されました。

表3 MP-Tricetoxyborohydrideを用いた第二級アミンの還元的アルキル化

項目	出発アミン	カルボニル化合物	生成物アミン	収率(%)(単離後)	純度(%)
1				92	99
2				85	100
3				63	100
4				69	100
5				82	100
6				76	100

ボロン不純物

還元的アミノ化生成物を元素分析し、ボロンの有無を確認しました。確認されたボロンのレベルは全サンプル100ppm未満でした。

容量および安定性

レジンのtriacetoxyborohydride含有率は、HCl水溶液(1M)によるレジンの加水分解により確認しました。容量は回収された遊離水素ガスに基づいて計算しました。このレジンはTHF約10%(レジンの$CDCl_3$抽出物の^1H NMRスペクトルから計算)を通常含有しており、レジンの安定化に必要なため、真空乾燥で除去しないことが重要です。
レジンは4℃で密閉空間に保存した場合、最低10ヶ月は安定です。室温で数週間サンプルを保存してもレジンに影響はありません。

一般的な実験手順

第一級アミンの還元的アルキル化(表1,項目3)

N-(3-aminopropyl)morpholine (1.2 mL, 0.60 mmol)のTHF溶液(0.50 M)を1,4-cyclohexanedione mono-ethylene ketal (1.0 mL, 0.50 mmol)のTHF溶液(0.50 M)に加えました。続いて、MP-Triacetoxyborohydride(2.0 mmol/g, 0.625 g, 1.25 mmol)を加え、混合物を室温で16時間撹拌しました。反応完了時にPS-Benzaldehyde (0.42 g, 0.5 mmol) と THF (2 mL)を加え、さらに6時間撹拌しました。その溶液を濾過し、レジンをTHFで洗浄(2 x 4 mL)しました。合わせた溶液を濃縮し、生成物である第二級アミンを酢酸塩として収率77%および純度100%で得ました。(ガスクロマトグラフィーおよび^1H NMRにより第二級アミンを確認しました。)

第一級アミン塩酸塩の還元的アルキル化(表2,項目3)

Tyr(OBn)-OMe-HCl (2 mL, 0.5 mmol) のDMF溶液(0.25 M)をcyclopentanone (1.2 mL, 0.60 mmol)のDMF溶液(0.5 M)に加えました。その後、MP-Triacetoxyborohydride (2.3 mmol/g, 0.760 g, 1.75 mmol)を加え、混合物を室温で16時間撹拌しました。レジンは6 mLフリットポリプロピレンカートリッジで濾過してMP-TsOH (1 g, 1.5 mmol)の入ったシンチレーションバイアルに入れました。MP-TriacetoxyborohydrideはDMF洗浄(3 x 2 mL)し、合わせた濾液をMP-TsOHと合わせて45分間撹拌しました。混合物をPTFEコックが取り付けられたポリプロピレンカーリッジに移して、流速0.5～1.5 mL/minにして流しました。MP-TsOHは不純物を除去するためにMeOHで洗浄(4 x 8 mL)しました。生成物は2Mのアンモニアメタノール溶液およびMeOH(2 x 8 mL)で洗浄することによりリリースされました。合わせた溶液を濃縮して第二級アミン生成物を収率60%および純度93%で得ました。(ガスクロマトグラフィーおよび^1H NMRによって第二級アミンを確認しました。)

第二級アミンの還元アルキル化(表3,項目1)

N-メチルピペラジン(1.2 mL, 0.60 mmol)のTHF溶液(0.5 M)をcyclohexanecarboxaldehyde (1.0 mL, 0.50 mmol)のTHF溶液(0.5 M)に加えました。その後、MP-Triacetoxyborohydride (2.0 mmol/g, 0.625 g, 1.25 mmol)を加えて混合物を室温で16時間撹拌しました。反応が完了したらPS-Isocyanate (0.4 g, 0.5 mmol) と THF (2 mL)を加えて混合物をさらに6時間撹拌しました。その溶液を濾過してレジンをTHFで洗浄(4 mL x 2)しました。合わせた溶液を濃縮して、第三級アミン生成物を収率92%および純度99%で得ました。(ガスクロマトグラフィーおよび^1H NMRによって第三級アミンを確認しました。)

注文情報

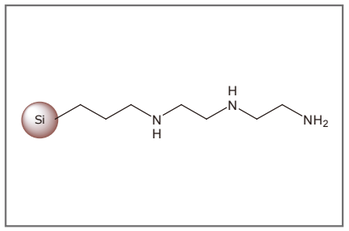
製品番号	数 量
800517	3g
800413	10g
800414	25g
800415	100g
800416	1000g

References

1. For synthetic applications of sodium triacetoxyborohydride, see: Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R.S. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862.
2. Gribble G. W. In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Paquette, L. A., Ed., John Wiley: *NY* **1995**; *Vol. 7*, p. 4649.
3. Abdel-Majid, A. F. In Reductions in Organic Synthesis, ACS Symposium Series, Abdel-Majid, A. F. ed., American Chemical Society: Washington, DC 1996, p. 201.
4. MP-TsOH, MP-TsOH(65) or MP-TsOH cartridges technical information (pages 100, 102, respectively).
   Removal in vacuo will lead to loss of activity.

Si-Triamine

スカベンジャー/試薬



化学名	3-(Diethylenetriamino) propyl silica (Si-Triamine)
固相担持体のタイプ	シリカゲル
容量	標準ロード 2.4 mmol/g; 2.2 mmol/g(塩化ベンゾイルの除去に基づく)
サイズ	65 μm
外観	易流動性の灰色粉末
使用溶媒	DCM, ACN, DMF, DMSO

■ 用途

・重金属イオンスカベンジャー (例：Mn^{2+}, Fe^{3+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Pb^{2+}, Ru^{2+}, Zn^{2+})
・求電子剤スカベンジャー (例：アルデヒド, 酸塩化物, 塩化スルホニル, イソシアネート)

概　要

ISOLUTE® Si-Triamineは、精製段階でのスカベンジャーとして、あるいは反応における有機塩基として用いることができる為、近年の有機合成分野では幅広く使用することができます。

用途

A: 求電子剤スカベンジャーとしてのISOLUTE Si-Triamine

(a)求電子剤スカベンジャーとしてのISOLUTE Si-Triamineは、アルデヒド[1]、酸塩化物[2]、塩化スルホニルイソシアン酸塩などの様々な求電子剤の共有結合形成による除去、ならびにMn^{2+}, Fe^{3+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Pb^{2+}, Ru^{2+}, Zn^{2+}などの重金属イオンのキレート化[3,4]による除去に使用されてます(**図.1**)。

スルホニルクロリド(**図.2**,**化合物1**)[5]および酸塩化物(**図.2**,**化合物2**)は、DCM中 3当量のISOLUTE Si-Triamineを用いて室温で30分間攪拌することにより完全に除去されました。

図1　ISOLUTE Si-Triamineによる求電子剤および金属イオンの除去

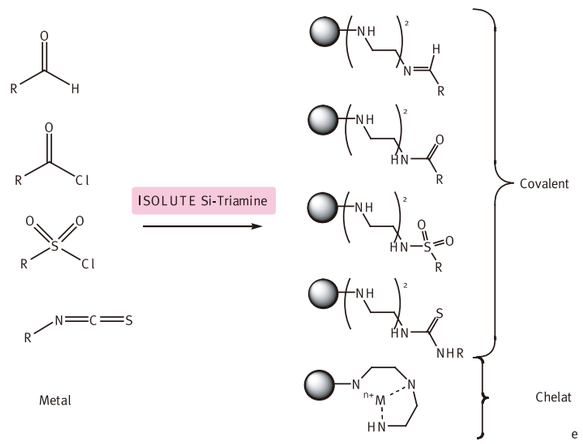
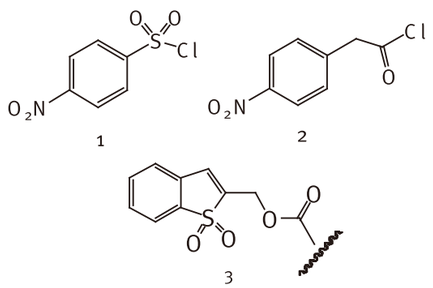


図2　Si-Triamineによる除去が可能な求電子剤例



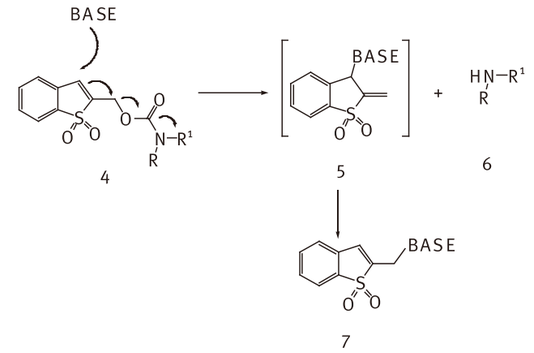
1　2　3

B: 試薬塩基としてのISOLUTE Si-Triamine

ISOLUTE® Si-Triamineは、液相ペプチド合成で反応時間を短縮する際によく用いられる塩基と反応性の高いアミン保護基の1,1-dioxobenzo[b] thiophene-2-ylmethyloxycarbonyl (Bsmoc)(**図.2**,**化合物3**)の脱保護と除去を同時に行う際に使用されています。

マイケル付加反応のような、Bsmocのチオフェン環への塩基の付加(**図.3**,**化合物4**)の結果、Bsmocウレタン結合の開裂が起こり、フリーのアミン(**図.3**,**化合物6**)と反応性の中間体(**図.3**,**化合物5**)がリリースされて安定な副生成物に転位します。

図3　チオフェン環への塩基の付加



4　5　6　7

従来、Bsmocウレタン結合の開裂には、トリス(2-アミノエチル)アミン(20当量)とBsmocアミンを室温で15分攪拌し、続いて反応のワークアップに飽和NaClで数回抽出を行う必要がありました。Bsmoc除去にISOLUTE Si-Triamineを使用すると、ワークアップに必要な水抽出の段階が不要になります。

■ 注文情報

製品番号	数　量
9491-0010	10g
9491-0025	25g
9491-0100	100g
9491-0500	500g
9491-1000	1000g

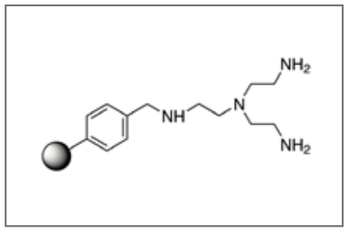
■ References

1. Flynn, D. L.; Crich, J. Z.; Devraj, R.V.; Hockerman, S. L.; Parlow, J. J.; South, M. S.; Woodard, S. *J. Am. Chem Soc.*, **1997**, *119 (21)*, 4874-4881
2. Booth, J.; Hodges, J. *A. Chem. Res.* **1999**, *32*, 18-26
3. Pupcuklu, S.; Yildiz, B.; Taralp, A. ACS, 2003, New Orleans, Poster
4. El-Ashgar, N. M.; El-Nahhal, I. M.; Chehimi, M. M.; Babonneau, F.; Livage, J. *Reactive and Functional Polymers*, **2005**, *63*, 199-213
5. Nicewonger, R.; Ditto, L.; Varady, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2323-2326
6. Carpino, L.A.; Ismail, M.; Truran, G. A.; Mansour, E. M. E.; Iguchi, S.; Ionescu, D.; El-Faham, A.; Riemer, C.; Warrass R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4324-4338
7. To 35 mg of Bsmoc-PCA in 2 mL of DCM was added 0.9 g of ISOLUTE Si-Triamine. This mixture was heated at 90 oC for 5 minutes in a microwave system (EmrysTM Liberator). The reaction mixture was filtered and the Si-Triamine washed with 7 mL of MeOH. PCA was collected in 95% yield

ISOLUTE is a registered trademark of Biotage.

MP-Trisamine

求電子剤スカベンジャー



化学名	Tris-(2-aminoethyl)aminomethyl polystyrene
レジンタイプ	高度架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	2～3 mmol/g (ベンゾイルクロリドの吸収に基づく)
ビーズ径	150～353ミクロン 45～100メッシュ (95%以内)
使用溶媒	非酸性有機溶媒および水。DCM (3.9 mL/g),DMF (<4.5 mL/g), THF (3.7 mL/g), MeOH (3.8 mL/g), H_2O (4.0 mL/g)

■ 用途

・酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネート、その他の求電子剤の除去

■ スカベンジングの一般的条件

酸塩化物に対して3～6当量、20 ℃で 1～4時間
(他のレジン担持塩基が存在する場合：1.5～3当量)

概　要

MP-Trisamineは酸塩化物、塩化スルホニルおよびイソシアネートのような求電子剤用マクロ多孔質のポリスチレン担持スカベンジャーです。反応が完了した後に反応停止させるために、このレジンスカベンジャーを加えると、レジンと過剰試薬および/または副生成物が選択的に反応します。

MP-Trisamine/PS-Trisamine

バイオタージはPS-Trisamine と MP-Trisamineの２種類のトリスアミンスカベンジャーを提供しています。PS-Trisamine におけるレジン骨格は1%架橋polystyrene-co-divinylbenzeneからなります。除去する求電子剤はポリスチレン全体に拡散してトリスアミン部分に接触します。MPベースの共重合体ポリマーは高度に架橋した頑強な低膨潤性物質であるため、容積が制限されている環境(例：マイクロウェーブバイアルおよび96ウェルプレート)でも効果を発揮します。独自の孔構造によって溶媒を膨潤させる必要なく反応部位への接触が高まり、その結果反応がスピードが向上し、回収率が高まります。耐摩性の基材構造で取扱いが容易であり、移行時のロスが少なくなります。

I. DCE中のMP-Trisamine と PS-Trisamineによる除去

MP-Trisamine と PS-Trisamineの除去能力を5つの求電子剤(DCE中の初期濃度は0.5 M)を用いて検討しました(**表.1**)。これらの条件下で、５つの求電子剤のうち４つは２つのスカベンジャーのどちらかを使っても、30分以内に除去されました。PS-Trisamineでは、この時間内に3-メトキシフェニルイソシアン酸塩の除去を完了することができませんでした。

表1　DCE中のPS-Trisamine および MP-Trisamineによる求電子剤の除去(室温)

求電子剤	レジン	当量	30分での除去率 (%)
4-chlorobenzoyl chloride	PS-Isocyanate	3.5	100
	MP-Isocyanate	3.5	100
2-phenylbutyryl chloride	PS-Isocyanate	3.5	100
	MP-Isocyanate	3.5	100
2,6-dimethoxybenzoyl chloride	PS-Isocyanate	3.5	100
	MP-Isocyanate	3.5	100
3-methoxyphenyl isocyanate	PS-Isocyanate	3.0	92
	MP-Isocyanate	3.0	100
Benzene sulfonyl chloride	PS-Isocyanate	4	100
	MP-Isocyanate	4	100

II. 異なる溶媒を用いたMP-Trisamine および PS-Trisamineによる除去

１％架橋ポリスチレンを膨潤させるTHF中で行った除去を、ACNおよびMTBE中での除去を比較しました。ACNとMTBEは、１％架橋ポリスチレンをあまり膨潤させない溶媒です。(有機合成でよく用いられる他のエーテル系溶媒での方法として、MTBEを選択しました。)

結果は、**表.2**のようになりました。MP-Trisamineは、0.8時間以内に両方の基質を89～100%、３つすべての溶媒中で効果的に除去することができました。PS-Trisamineは、さらにTHFおよびACN中でも効果的に4-クロロベンゾイルクロリドを除去しましたが、これらの反応は、MP-Trisamineの場合よりもゆっくり起こりました。また、MP-Trisamineは、ACN中でPS-Trisamineよりかなり速く3-メトキシフェニルイソシアネートを除去しました。MTBE中で、MP-Trisamineは４時間以内に両方の求電子剤の分離を完了し、一方PS-Trisamineはこの非膨潤性溶媒中でどちらの基質も除去することができませんでした。

表2　様々な溶媒中でのPS-Trisamine または MP-Trisamine(3当量)による求電子剤の比較実験

求電子剤	溶媒	時間(h)	PS-Trisamine 除去率 (%)	MP-Trisamine 除去率 (%)
4-chlorobenzoyl chloride	THF	0.5	77	100
		2	100	100
	ACN	0.7	15	100
		1.8	45	100
		5.3	76	
		20	100	
	MTBE	0.8	0	100
		3.8	0	100
		20	0	
3-methoxyphenyl isocyanate	THF	0.5	89	89
		2	89	89
		4days	88	89
	ACN	0.7	17	90
		1.8	47	90
		5.3	66	90
		20	84	100
	MTBE	0.5	0	95
		3.8	0	100

＊室温で実施

まとめ

PS-Trisamineと比較してMP-Trisamineは以下の利点があります。

- 1％架橋ポリスチレンを膨潤させない溶媒で効果的に除去されます。
- 膨潤性が低いので、容積が制限されている場合に利用できます。(例：マイクロウェーブバイアル、96ウェルプレート)
- PS-Trisamineに比べ、除去速度が速くなります。
- 特定の基質に関しては、PS-TrisamineよりもMP-Trisamineの方が完全に除去できます。

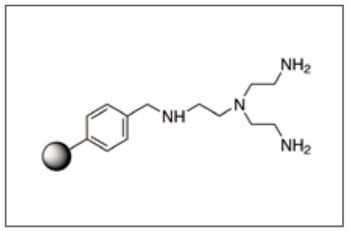
※ PS-Trisamineの方が容量が大きいため(MP-Trisamine 2～3 mmol/gに対して3～5 mmol/g)、こうした利点はいくらか相殺されます。

■ 注文情報

製品番号	数　量
801505	3g
801397	10g
801398	25g
801399	100g
801400	1000g

PS-Trisamine

求電子剤スカベンジャー



化学名	Tris-(2-aminoethyl)aminomethyl polystyrene
レジンタイプ	1%架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準容量 3.8 mmol/g、最小容量 3.4 mmol/g (安息香酸クロリドの吸収に基づく)
ビーズ径	75～150ミクロン 100～200メッシュ (95%以内)
使用溶媒	DCM (7 mL/g), THF (6 mL/g), DMF (5.2 mL/g)

■ 用途

・酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネート、その他の求電子剤の除去

■ スカベンジングの一般的条件

酸塩化物に対して3～6当量、20℃で1～4時間。
他のレジン担持塩基が存在する場合：1.5～3当量

概　要

PS-Trisamineは、反応混合物の反応停止と、精製において過剰な求電子剤を除去するアミン官能基レジンです[1]。PS-Trisamineは、過剰なベンゾイルクロリドと反応に基づき3.0～4.0 mmol/gの除去容量があります。一般的な求電子剤の除去には3～6当量のPS-Trisamineを必要とし、室温で0.5～3 時間以内に除去が完了します。求電子剤用のスカベンジャーとしてのPS-Trisamineの反応性酸塩化物として反応性の高い順に4-クロロベンゾイルクロリド、2-フェニルブチルクロリド、2,6-ジメトキシベンゾイルクロリドを使用して調査しました。酸塩化物は、3.5 当量の PS-Trisamine(**表.1**)を使用して、30分後に完全に除去されました。第三級の塩基(例：PS-DIEA または PS-NMM)が存在すると、形成された塩化水素が除去されるため、反応に必要なPS-Trisamineの量が少なくなります。酸塩化物に加えて、ベンゼンスルホニルクロリド(**表.1 項目5**)および4-メトキシフェニルイソシアネート(**表.1 項目4**)は30分で効果的に除去されました。

表1 PS-Trisamine を用いた酸塩化物の除去

項目	酸塩化物	PS-Trisamine (当量)*	除去率 (%)
1	4-クロロベンゾイルクロリド	3.5	100
2	2-フェニルブチルクロリド	3.5	100
3	2,6-ジメトキシベンゾイルクロリド	3.5	100
4	4-メトキシフェニルイソシアネート	2	100
5	ベンゼンスルホニルクロリド	4	100

＊ 求電子剤に対して他の塩基は存在しません。

一般的な実験手順

アミド合成後の酸塩化物の除去

アミド合成において、室温で1時間、DCM2 mL中のピリジン(97 μL, 1.2 mmol)の存在下で、ベンジルアミン(44 μL, 0.40 mmol)と酸塩化物(1.5当量,0.60 mmol)を反応させました。反応終了後に、過剰な酸塩化物に対して3.5当量のPS-Trisamineを加え、3時間撹拌しました。レジンは濾過により除去し、レジンをDCMで3回洗浄しました。濾液を濃縮し、目的のアミドを得ました。本手順を用いて、ベンジル2,6-ジメトキシベンズアミドが唯一の生成物として収率97%で得られました。

■ 注文情報

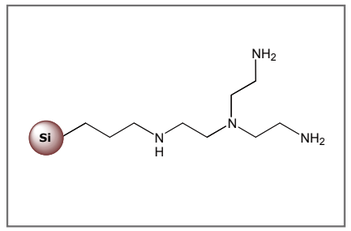
製品番号	数　量
800501	3g
800228	10g
800229	25g
800230	100g
800309	1000g

■ References

1. Booth, R. J.; Hodge, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882.

Si-Trisamine

金属触媒、酸塩化物、求電子剤などの除去



化学名	Propyl tris-(2-aminoethyl)amine silica
担持体タイプ	シリカゲル(アナリティカルグレード)
容量	1.2～2.1 mmol/g
サイズ	65 μm
外観	易流動性の灰白色の粉末
使用溶媒	H_2O、ACN、MeOH、DMSO、DCM, THF、DMF、ジオキサン

■ 用途

・金属触媒、酸塩化物、スルホニルクロリド、イソシアネート等の除去
・遷移金属の除去

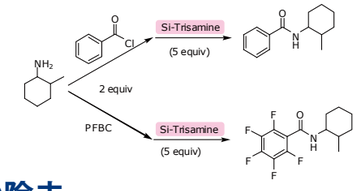
概　要

ISOLUTE® Si-Trisamine はtris(2-aminoethyl)amineが結合した多孔質シリカゲルです。官能基はバイオアナリティカルグレードのシリカゲルに担持しており、エンドキャップが施されています。従って、シリカゲルから不純物が溶出されることもなく、反応系や生成物に悪影響を及ぼすことは一切ありません。
Si-Trisamineは、水溶液や有機溶液中からの遷移金属(二価の酸化状態)を取り除くばかりでなく、求電子剤(酸クロリド、塩化スルホニルまたは無水物)の除去に非常に効果的です。従来の還流実験またはマイクロウェーブ合成反応後のワークアップツールとして、バッチ型やフロー型(カートリッジタイプ)のどちらの形式でも使用することができます。

求電子剤の除去

スルホンアミドとアミドは重要な医薬中間体であり、一般的に、対応する酸の活性化を経由し引き続きアミン基質と反応することで合成されます。Si-Trisamineは過剰に存在する活性状態の求電子剤の除去に使用され、これを用いることでカラムクロマトグラフィーの操作を省くことが出来ます。Si-Trisamineは、過剰な2,3,4,5,6-ペンタフロロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリドもしくはp-トルエンスルホニルクロリドの除去として、様々なアルキル転化物の効果的な単離に活用できます。(**図.1**)

図1 Si-Trisamineを用いた酸塩化物の一般的な反応式

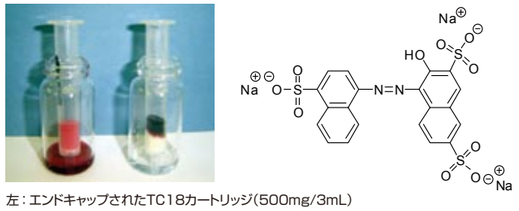


基質が電子吸引性のペンタフルオロベンゾイルクロリドであってもカートリッジモードで除去が完了しました。また、Si-Trisamineはわずか5当量(バッチモードに換算した場合)でも1回(60秒)の通液で、除去が完結しました。

酸誘導体の除去

Si-Trisamineは溶液からの酸誘導体の除去に効果的です。酸塩基反応の反応速度は非常に早い為、酸誘導体の処理がSi-Trisamineカートリッジ(5当量)へ1分に満たない保持時間での1回の通液でも、酸成分を十分に除去することができました。酸性染料を用いて視覚的なデモンストレーションを行いました。(**図.2**)

図2 エンドキャップされたSi-Trisamineカートリッジ(500mg/3mL)に、酸水溶液に溶解した染料を1回通液した様子



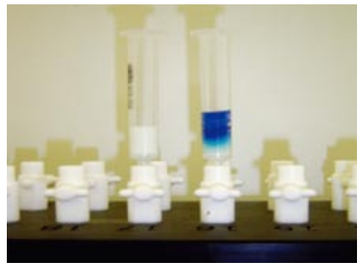
左：エンドキャップされたTC18カートリッジ(500mg/3mL)
右：Si-Trisamine

通液に要した時間は約30秒。Si-Trisamineの効果は明らかであり、溶出液には赤い染料は全く含まれません。

金属の除去

パラジウム、銅またはスズの様な重金属は、多様な反応に利用されますが、医薬原体スケールアップにおいて次の合成段階のための金属除去は不可欠な工程となってきています。しかしSi-Trisamineを用いることで、水溶液または有機溶媒から、酢酸パラジウム、酢酸ニッケル、硫酸銅を取り除くことができます。

50mgの$Pd(OAc)_2$を溶解したTHF-DMAの混合溶媒50mLを通液に要した時間は重力下で30秒。



$Ni(OAc)_2$水溶液を通液。

$CuSO_4$を500mg 含む水溶液を通液した様子。

※ 全ての場合において、エンドキャップされた当量のC18シリカゲルで比較参照。

一般的な実験手順

方法A アミド合成における酸クロリドの除去

2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンジルクロリド(70 mg、0.3 mmol)の2 mL THF溶液を2-メチルシクロヘキシルアミン(17 mg、0.15 mmol)の2 mL THF溶液に加え、2時間攪拌しました。その後、混合溶液を重力下で500 mg/3 mLのSi-Trisamineカートリッジ(容量0.75 mmol)へ通液し4 mLのTHFで洗浄しました。濾液を濃縮して純度100%、収率95%にて精製されたアミド化合物が得られました。

方法B アミド合成におけるp-TsClの除去

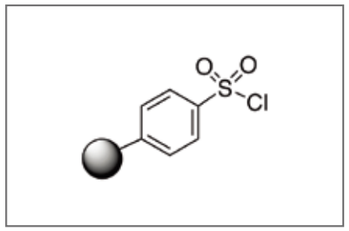
p-TsCl(762 mg、4 mmol)の5 mL THF 溶液をベンジルアミン(214 mg、2 mmol)へ加え、50 ℃にて1時間攪拌しました。混合溶液を重力下で2 g/15 mLのSi-Trisamineカートリッジ(容量3 mmol)へ通液し4 mLのTHFで3回洗浄後、濾液を濃縮してp-TsCl を含まないN- ベンジル -p- トルエンスルホニルアミドを87%の収率で得ることができました。

注文情報

製品番号	数 量
9495-0010	10g
9495-0025	25g
9495-0100	100g
9495-0500	500g
9495-1000	1000g

PS-TsCl

求電子的活性化剤



化学名	Polystyrene sulfonyl chloride
レジンのタイプ	1%架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 1.6 mmol/g、最小ロード 1.3 mmol/g (Volhard滴定に基づく)
ビーズ径	75～150ミクロン 100～200メッシュ (95%以内)
使用溶媒	DCM (12 mL/g), THF (8.6 mL/g), DMF (12.5 mL/g)

■ 用途

・アルコールのローディング、続いて求核置換(キャッチ＆リリース)
・求核剤の除去

■ アルコールローディングの一般的条件

DCM-ピリジン (1:1)中のアルコール0.7～3 当量, 20℃で5～10時間

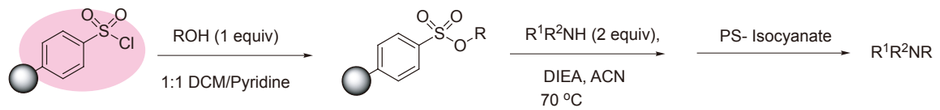
概 要

PS-TsClは、トシルクロリドのレジン担持等価体であるクロロスルホネート化ポリスチレンレジンであり、硫黄の分析に基づくロード容量は1.0～2.0mmol/gです。このレジンは求核剤と容易に反応して各種のスルホニル機能性ポリマー(ポリマー担持体試薬、触媒として有機合成で使用可能[1~8])を生成します。

キャッチ&リリース

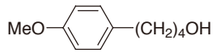
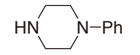
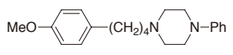
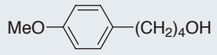
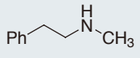
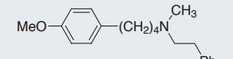
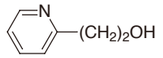
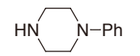
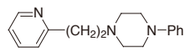
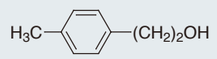
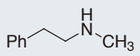
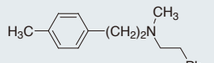
PS-TsClはキャッチ＆リリースアプリケーションにおいて用いることができます(**反応式.1**)。ここでレジンは化合物をキャッチして活性型ポリマー中間体(この場合はトシラート)を形成します。洗浄した後、レジン担持トシラートは、レジンから新しい生成物をリリースします。通常は、二度目の反応は求核剤(例えば、下記に記載されているようなアミン)で行われます。同プロセスは、オキサゾリン[9]とスピペロン類似体の合成に頻繁に用いられています[10]。これらの反応において、担持型トシラート形成中アルコールを確実に捕捉するため、アルコールに対してレジンを過剰に用いられることがよくあります。

反応式 1 塩基としてピリジンを用いたPS-TsClとアルコールの反応



PS-TsClを用いて様々なアルコールおよびアミンのキャッチ＆リリースを行い、第三級アミンを形成しました(**表.1**)。スルホン酸塩置換反応から過剰な第二級アミンを分離するためにPS-Isocyanateを使用しました。この迅速なアプローチにより、生成物の単離および精製で抽出およびクロマトグラフィーを行う必要もなく、高収率・高純度で第三級アミン生成物が得られました。

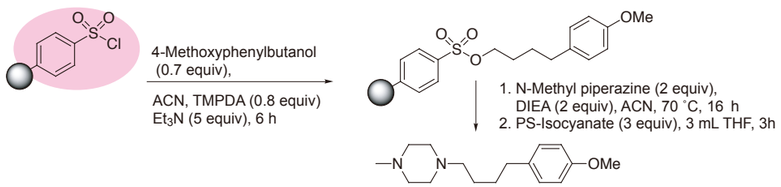
表1 PS-TsClを用いたアルコールからの第三級アミンの合成

項目	ROH	R_1R_2NH	R_1R_2NR	収率(%)	GC純度(%)
1				90	100
2				91	100
3				91	100
4				87	100

アルコールのローディング

PS-TsClへの第一級アルコールのローディングでは、通常DCM-Py(1:1)中 0.7～3当量のアルコールを、室温で5時間反応させます。PS-TsClに第一級アルコールをロードするための別の手順としては、TEAおよびtetramethylpropanediamine (TMPDA)の混合物を塩基として使用することがあります[11]。担持型トシラート形成では、1当量のPS-TsCl、0.7～1当量の第一級アルコール、0.8当量のTMPDA、4～6当量のTEAにより、ACN中で6時間、室温で反応させます(**反応式.2**)。一般的に推奨される量を超えてTEAまたはTMPDAを加えると、担持型トシラートの収率を低下させます。

反応式2 TEA および TMPDAを使用したPS-TsClのアルコールの反応



スルホン酸塩形成は、簡単なビーズ染色試験を使用してモニターできます。レジン上の残存するスルホニルクロリド基を確認するには、アルコールローディング反応から少量のレジンをサンプリングし、DCM(×3)、DMF(×3)、DMF-H_2O (3:1, ×3), THF(×3)で洗浄します。その後、残ったスルホニルクロリド基をスルホンアミドと結合した第一級アミンへと変換するため、レジンを5%エチルアミンで5分間DMF中で処理します。レジンをDMF(×3)、DCM(×3)、THF(×3)で洗浄し、次に数滴のブロモフェノールブルー (DMA中 1%)で染色します。レジンをDMFでさらに洗浄(×5)します。最終的なビーズの色がまだ白または灰色ならば、反応は完了しています。

スルホン化レジンは第三級アミンを生成するために第二級アミンを使用して開裂させる場合もあります。スルホン化のレジン開裂は、70 ℃で18時間または80 ℃で8時間、ACN中 6当量のジイソプロピルエチルアミン存在下で2当量の第二級アミンを用いて行われます。あるいは、揮発性の第二級アミンを使用する開裂は、60 ℃で8時間、6当量の第二級アミンを使用して行われることがあります。

一般的な実験手順

ピリジンを用いた第三級アミンの合成

200 mg の PS-TsCl (1.49 mmol/g, 0.298 mmol) の入った反応容器に、4 mLのDCM-ピリジン(1:1)溶液に1-(4-メトキシ)フェニルブタノール (51 mg, 0.30 mmol) を添加した溶液を加え、その後レジンをDCM (3x4 mL), DMF (5x4 mL), DMF-H_2O (3:1, 5x4 mL), THF (3x4 mL), DCM (3x4 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させました。4 mLのACNに1-フェニルピペラジン(90 μL,0.6 mmol)およびDIEA (214 μL, 1.2 mmol) を添加した溶液をレジンに加え、混合物を70 ℃で18時間加熱しました。最後に740 mgのPS-Isocyanate (1.2 mmol/g, 0.89 mmol)を3 mLのTHFとともに加え、撹拌しました。3時間後、その溶液はあらかじめ計量したバイアルに濾過しました。(レジンから生成物を洗い流すため、THFで3回洗浄) 溶媒を濃縮して、1-メチル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルピペラジンを90%(GC純度100%)で得ました。

TEAおよびTMPDAを用いた第三級アミンの合成

200 mgのPS-TsCl (1.47 mmol/g, 0.298 mmol)に、4 mLのACN中に1-(4-メトキシ)フェニルブタノール(37 mg, 0.201 mmol), TEA (120 mg, 1.192 mmol),テトラメチルプロパンジアミン(TMPED,30 mg, 0.23 mmol)を添加した溶液を加えました。その反応物を室温で6時間撹拌しました。その後、レジンをDCM(2x4 mL), DMF (2x4 mL), DMF-H_2O (3:1, 2x4 mL), THF (3x4 mL) , DCM (3x4 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させました。4 mLのACNに1-フェニルピペラジン(90 μL, 0.6 mmol) と DIEA (214 μL, 1.2 mmol)を添加した溶液をレジンに加え、混合物を70 ℃で18時間加熱しました。PS-Isocyanate(740 mg,1.2 mmol/g, 0.894 mmol)を3 mL のTHFとともに加えました。3時間後、その溶液をあらかじめ計量していたバイアルへ濾過しました。(レジンから生成物を洗い流すためTHFで3回洗浄) 溶媒を濃縮し、1-メチル-4-(4-メトキシフェニル) ブチルピペリジンを収率83% (GC純度 100%)で得ました。

注文情報

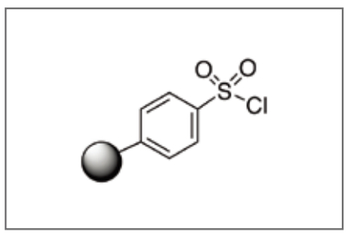
製品番号	数 量
800490	3g
800276	10g
800277	25g
800278	100g
800316	1000g

References

1. Rueter, J. K.; Nortey, S. O.; Baxter, E. W.; Leo, G. C.; Reitz, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 975.
2. Baxter, E. W.; Rueter, J. K.; Nortey, S. O.; Reitz, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 979.
3. Zhong, H. M.; Greco, M. N.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9326.
4. For reviews on the use of polymer-supported aryl-sulfonyl chloride resin, see Huang, W.; He, B. Chin. J. *Reactive Polymers (Engl.)* **1992**, *1*, 61.
5. Hunt, J. A.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9998.
6. Takahashi, T.; Ebata, S.; Doi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1369.
7. Zhang, H.-C., Ye, H.; Moretto, A. F.; Brumfield, K. K.; Maryanoff, B. E. *Org. Letters* **2000**, *2*, 89.
8. A method for α-chlorination of ketones: Brummond, K. M.; Gesenberg, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2231.
9. Pirrung, M. C.; Tumey, L. N. J. *Comb. Chem.* **2000**, *2*, 675-680.
10. Hansen, H. C.; Olsson, R.; Croston, G.; Andersson, C. M. Bioorg. Med. *Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2435.
11. Yoshida, Y.; Shimonishi, K.; Sakakura, Y.; Okada, S.; Aso N.; Tanabe, Y. *Synthesis* **1999**, *9*, 1633-1636.

PS-TsCl(HL)

求核剤スカベンジャー



化学名	Polystyrene sulfonyl chloride
レジンタイプ	1%架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 2.2 mmol/g、最小ロード 2.0 mmol/g (アニリンの吸収に基づきVolhard滴定によって確認)
ビーズ径	75～150ミクロン 100～200メッシュ (95%以内)
使用溶媒	DCM (4.5 mL/g), THF (9.9 mL/g), DMF (9.0 mL/g)

■ 用途

・アルコール、アミンなどの求核剤の除去

■ スカベンジングの一般的条件

求核剤20%ピリジンに対して3 当量, またはTEA, THF, DCEいづれか6当量,3～6時間

概　要

PS-TsCl(HL)は、トシルクロリドのレジン担持等価体の1%架橋 ポリスチレンレジンです。この高ロードのレジンは、アミン、ヒドラジン、アルコールおよび有機金属等の様々な求核剤の除去に役立ちます。種々の溶媒は20～50 ℃の温度範囲で使用できます。

一般的な実験手順

3-フェニルプロパノールの除去

DCE-ピリジン (20～50% Py, 10mL/g レジンを添加)に3-フェニルプロパノール(1当量)を添加した溶液に、PS-TsCl(HL) (3 当量)を加え、反応物を室温で5～6時間撹拌します。GC分析による結果は、3時間の除去率は>90%、5.5時間後の除去率は96～99%であったことを示しています。(50℃でさらに2時間加熱すると、100%の除去率を達成できます。) 続いて室温で2時間、MP-Carbonate(4当量)を加えることにより、生成されたピリジン塩酸塩から塩基を中和して遊離させました。反応混合物を濾過して、濾液を回収しました。
また、除去反応はTHFまたはDMF中でも行うことができます。これらの場合、THFはDCEと比較して、除去効率が低いことがわかりました。DMF中で行った反応は成功しましたが、反応混合物が変色しました。DMF中のアミン塩酸塩を中和して遊離させる際、MP-Carbonateの代わりに固体の炭酸カリウムを用いることもできます。

表1 PS-TsCl(HL) (3当量)による求核剤除去の比較実験

除去される物質	当量	溶媒	塩基	温度 (℃)	除去率(%)	時間 (h)
3-フェニルプロパノール	1.0	THF	20% Py	20	90[a]	5.5
3-フェニルプロパノール	1.0	DCE	20～50% Py	20	96～99[b]	5.5
シクロヘキサノール	1.0	DCE	50% Py	20	80[c]	5.5
3,5-ジメチルアニリン	1.0	THF	6当量のEt_3N または20% Py	20	96～100	3
3,5-ジメチルアニリン	1.0	DCE or DMF	6当量のEt_3N または20% Py	20	100	<3
PhMgCl[d]	1.0	THF		20	100[d]	1
フェニルヒドラジン	1.0	DCE	1当量のEt_3N	20	100	1

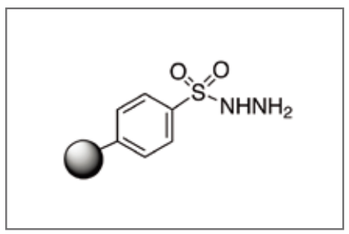
a 50 ℃でさらに2時間反応させると、97%が除去されました。
b 50 ℃でさらに2時間反応させると、100%が除去されました。
c 50 ℃でさらに2時間反応させると、90%が除去されました。
d PhMgClの除去では、一定量をベンゾフェノンで反応停止し、続いてTLC分析を行って基準のトリフェニルメタノールと比較してモニターしました。

■ 注文情報

製品番号	数　量
800503	3g
800364	10g
800365	25g
800366	100g
800367	1000g

PS-TsNHNH₂

求電子剤スカベンジャー



化学名	Polystyrene sulfonyl hydrazide
レジンタイプ	1%架橋 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 2.8 mmol/g、最小ロード 2.3 mmol/g (ベンズアルデヒドの吸収に基づく)
ビーズ径	75～150ミクロン 100～200メッシュ (95% 以内)
使用溶媒	DCM (7 mL/g), DCE (7 mL/g), THF (6.5 mL/g), DMF (7.2 mL/g)

■ 用途

・アルデヒドおよびケトンの除去

■ スカベンジングの一般的条件

DCM中カルボニルに対して3 当量、20 ℃で1～3時間
(ケトンおよび立体障害の大きいアルデヒドは、AcOH(約10%)の添加および/または加熱によって加速されます。)

概　要

$PS\text{-}TsNHNH_2$は、p-トルエンスルホニルヒドラジンのレジン担持等価体で、アルデヒドやケトンと容易に反応します。報告されているスルホニルヒドラジドレジンとは対照的に[1～3]、$PS\text{-}TsNHNH_2$はすべてのスルホニルヒドラジド反応部位がカルボニル反応物へ効果的に接触する、中程度ロードのレジンです。ポリマーベンジルヒドラジドと比較したところ、$PS\text{-}TsNHNH_2$はカルボニルに対してはより優れたスカベンジャーであり、保存時の安定性もはるかに高い(ベンジルヒドラジドは保存時に分解)ことがわかりました。

カルボニル化合物の除去

溶液からの過剰なカルボニルの除去には、一般的に$PS\text{-}TsNHNH_2$を3倍過剰に必要とします。ケトンおよび立体障害のあるアルデヒドではAcOH(5～10%)を触媒量追加する必要場あります。DMF中のアルデヒドの分離にはAcOHも必要です。一般的なアルデヒド類の完全な除去には0.5～3時間かかり、ケトンの除去には2～16時間かかります。立体障害のあるケトン(例：2,6-ジメチルシクロヘキサノン)では温度を高くする必要があります。除去が完了したら、レジンを適切な溶媒(つまりポリスチレンを膨潤させる溶媒)で洗浄し、生成物を濃縮して単離します。代表的なアルデヒドおよびケトンの除去例を**表.1** に示しました。グリニャール試薬のアルデヒドへの付加によるアルコール合成の後処理に$PS\text{-}TsNHNH_2$を使用したところ、成功しました。
また、$PS\text{-}TsNHNH_2$は、ポリマー試薬としても有用です。カルボニル化合物との縮合によって形成された結合スルホニルヒドラゾンは、さらなる反応に利用することができます。$PS\text{-}TsNHNH_2$中のトシルヒドラジド官能基は接触性が高いため、報告されているシステムと比べて合成がより忠実に行えるはずです[1～3]。

表1 カルボニル化合物除去時間の比較(DCM中)

基質カルボニル化合物	$PS\text{-}TsNHNH_2$ (当量)	添加物	時間 (h)	除去率(%)
ベンズアルデヒド	3	—	1	100
ヘキサナール	3	—	1	100
2,6-ジメトキシベンズアルデヒド	3	—	1	100
シクロヘキサノン	3	AcOH	1	100
アセトフェノン	3	AcOH	8	100
2,6-ジメチルシクロヘキサノン[1,2]	3	AcOH(70 ℃)	10	85

■ 注文情報

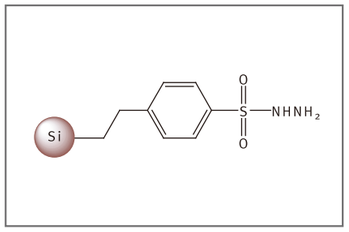
製品番号	数　量
800497	3g
800270	10g
800271	25g
800272	100g
800317	1000g

■ References

1. Emerson, D. W.; Emerson, R. R.; Joshi, S. C.; Sorensen, E. M.; Nrek, J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4634.
2. Kamogawa, H.; Kanzawa, A.; Kodoya, M.; Naito, T.; Nanasawa, M. Bull. *Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 762.
3. Galioglu, O.; Auar, A. Eur. *Polym. J.* **1989**, *25*, 313.

Si-Tosyl Hydrazide (Si-TsNHNH$_2$)

スカベンジャー/試薬



化学名	Silica Ethylbenzenesulfonyl hydrazide (Si-TsNHNH$_2$)
固相担持体のタイプ	シリカゲル
容量	標準ロード 0.8 mmol/g
サイズ	60 μm
外観	易流動性の灰色粉末
使用溶媒	DCM, ACN, アセトン, THF, およびその他の非カルボニル含有の非プロトン性溶媒

■ 用途

・カルボニル化合物のスカベンジャー

■ 一般的条件

粗反応物に2～4当量加えて1時間攪拌

概　要

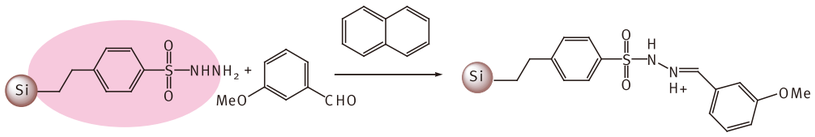
ISOLUTE® Si-Tosyl Hydrazideは、p-toluenesulfonyl hydrazideのシリカ担持等価体です。この結合試薬はアルデヒドやケトンのスカベンジャーとして優れています。

用途

[アルデヒドの除去]

ISOLUTE® Si-Tosyl Hydrazide (0.6 g)を、THF (2 mL)に3-methoxybenzylaldehyde (20 μL, 1.5 mmol)とナフタレン(15 mg;内部標準)を添加した混合物に加えました(**反応式.1**)。この反応物を30分間攪拌して濾過し、MeOH (8 mL)で洗浄しました。濾液を濃縮してRC-HPLCで分析したところ、アルデヒドが82%除去されたことがわかりました。(**図.1**)

反応式1 ISOLUTE Si-Tosyl Hydrazideによるアルデヒドの除去

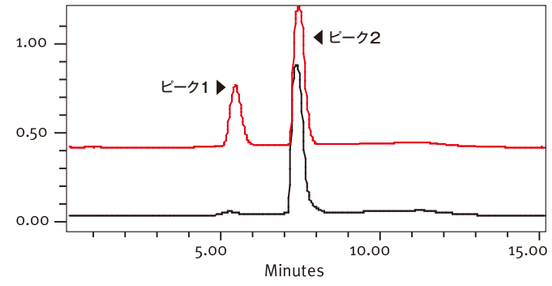


5%AcOHのTHF溶液を加えたところ、除去率は90%に上昇しました。この混合物を100 ℃で5分間マイクロウェーブに照射すると、除去率はさらに98%に改善されました(**表.1**)。

表1 アルデヒドの除去法の条件比較

溶媒	THF	THF + 5% AcOH	THF + 5% AcOH
条件	室温 / 30 min	室温 / 30 min	MW : 100 ℃ / 5 min
除去率 (%)	82	90	98

図1 ISOLUTE Si-Tosyl Hydrazideを用いたアルデヒドの除去

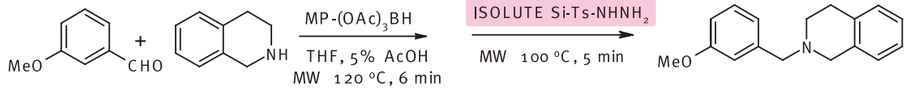


出発物質(赤)とISOLUTE Si-Tosyl Hydrazideで処理した後、結果として得られた混合物(黒)を重ねて示した。
ピーク1：3-methoxy benzaldehyde
ピーク2：ナフタレン(内部標準)

[還元的アミノ化]

本条件は、MP-Triacetoxyborohydride(82ページ参照)およびマイクロウェーブ照射使用による還元的アミノ化によって合成される第三級アミンの、迅速なクリーンアップにも用いることができます(**反応式.2**)。

反応式2 ワンポットのマイクロウェーブ還元的アミノ化反応後、ISOLUTE Si-Tosyl Hydrazide によりアルデヒドを除去



THFと5%AcOHの溶液(2 mL)にアミン(0.5 mmol)と3-methoxybenzaldehyde (0.7 mmol)を添加した溶液を5 mLバイアルにいれキャップをし、120 ℃で6分間加熱しました。その後キャップをはずし、ISOLUTE Si-Tosyl Hydrazide (0.6 g)を加えました。バイアルを再びキャップし、100 ℃で5分間加熱し、反応後、混合物を濾過しました。固体相をTHF-MeOH (10 mL) 1:1溶液で洗浄し、濾液を濃縮して収率86%(LCMS, 純度85%)で生成物を得ました。

■ 注文情報

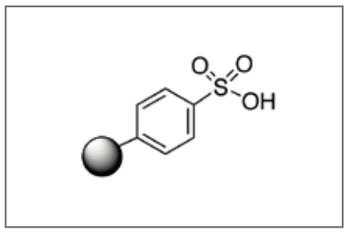
製品番号	数　量
9535-0010	10g
9535-0025	25g
9535-0100	100g
9535-0500	500g
9535-1000	1000g

■ References

1. MP-Triacetoxyborohydride: Part Numbers: 800517 (3gm); 800417 (10g); 800414 (25g); 800415 (100g); 800416 (1000g) (page 85)

MP-TsOH

レジン担持型酸



化学名	Macroporous polystyrene sulfonic acid (0.5%無機帯電防止剤)
レジンのタイプ	マクロ多孔質 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 4.0 mmol/g、最小ロード 3.7 mmol/g (ベンジルアミンの吸収に基づく)
ビーズ径	375~575ミクロン 25~40メッシュ (平均値)
使用溶媒	DCM (3.0 mL/g), THF (3.1 mL/g), DMF (3.1 mL/g), MeOH (3.05 mL/g)

■ 用途

・アミンの除去およびキャッチ＆リリース
・酸触媒

■ スカベンジングの一般的条件

アミンに対して約2~3当量、20 ℃、0.5~1時間
ケトンおよび立体障害アルデヒドは、AcOH(約10%)の添加および/または加熱によって加速される。

概　要

MP-TsOHは、p-トルエンスルホン酸(TsOH)のレジン担持等価体であるスルホン化されたマクロ多孔質のポリスチレンレジンです。このレジンは、強陽イオン交換レジンAmberlyst A-15(Rohm and Haas)の等価体として使用できます[1~4]。MP-TsOHは、低分子合成用の担持型試薬またはスカベンジャーレジンとして使用するために最適化されています。MP-TsOHにおけるスルホン酸基は、第四級塩形成により、塩基性化合物(例：第一級、第二級、第三級アミン)の除去に利用しやすくなっています。さらにMP-TsOHは、より高ロードのスルホン酸レジンでみられるスチレンレジン骨格の過酸化によって生じる浸出性の暗色の不純物を含みません[5]。

アミンの除去

代表的なアミンの除去例(バッチ方式)を時間を関数にして**表.1**に示します。MP-TsOHは、水性または溶解性の有機酸による反応停止剤の代替法として有用です。

表1　MP-TsOHによるアミン除去(バッチ方式)

アミン	MP-TsOH (当量)	除去率 (%)	
		20 min	1 h
プロピルアミン	3	100	100
3-(モルホリノプロピルアミン)	3	100	100
アニリン	3	100	100
ニトロアニリン	3	75	96
2-アミノチアゾール	3	100	100

シリカ由来のSCXカラムと同様に、アミン誘導体のキャッチ＆リリースを行うためMP-TsOHもカートリッジ用途で使用されることがあります[6~8]。シリカ由来SCXカラムでは微粒子により時々アミン生成物が汚染されてしまうことがありますが、MP-TsOHではそれがありません。代表的なアミン除去例(カートリッジ方式)を、時間の関数として**表.2**に示します。

表2　MP-TsOHによるアミン除去(カートリッジ方式)

アミン	MP-TsOH (当量)	除去率 (%)
		5 min
プロピルアミン	5	100
3-(モルホリノプロピルアミン)	5	100
アニリン	5	100
2-アミノチアゾール	5	98

MP-TsOHカラムを用いたアミンのキャッチ＆リリース精製は、N-メチルホルモリン、アニリン、アミノチアゾールおよびニトロアニリン等の幅広い塩基性のアミンを保持するのに有効であることがわかりました。DCMを溶媒として使用した場合はニトロアニリンのような弱塩基性アミンの完全な保持が達成されましたが、THFやDMFでは保持効率は低くなりました。これらの溶媒における弱塩基性アミンには、3当量を超えるレジンの使用をお勧めします。

一般的な実験手順

キャッチ&リリース

アミン溶液をMP-TsOH(アミンに対して3当量)で30分間保持させます。その後レジンを濾過し、続いてDCMで洗浄して不純物を除去します。2 M アンモニアメタノール溶液でレジンを処理すると、フリーとなったアミンがリリースされます。同様のキャッチ＆リリース実験はMP-TsOHカートリッジを使用しても行うことができます[9]。(詳細は102ページを参照して下さい。)本手順は還元的アミノ化によって合成されたアミンを精製する際に使用することができます[10]。

■ 注文情報

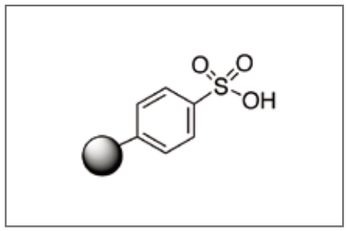
製品番号	数　量
800498	3g
800461	10g
800462	25g
800463	100g
800464	1000g

References

1. Flynn, D. L.; Crich, J. Z.; Devraj, R. V.; Hockerman, S. L.; Parlow, J. J.; South, M. S. Woodard, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4874.
2. Gayo, L. M.; Suto, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 513.
3. Parlow, J. J.; Flynn, D. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4013
4. Suto, M. J.; Gayo-Fung, L. M.; Palanki, M. S. S.; Sullivan, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4141.
5. Stahlbush, J. R.; Strom, R. M.; Byers, R. G.; Henry, J. B.; Skelly, N. E. Prediction and Identification of Leachables from Cation Exchange Resins, Presented at the 48th Annual Meeting International Water Conference, Pittsburgh, PA Nov. 1987, IWC-87-10.
6. Siegel, M. G.; Hahn, P. J.; Dressman, B. A.; Fritz, J. E.; Grunwell, J. R.; Kaldor, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3357.
7. Shuker, A. J.; Siegel, M. G.; Matthews, D. P.; Weigel, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6149.
8. Lawrence, M. R.; Biller, S. A.; Fryszman, O. M.; Poss, M. A. *Synthesis* **1997**, 553.
9. Part Number 800477-0050-C. (page 102)
10. Reductive amination reactions are described in the MP-Cyanoborohydride and MP-Tricetoxyborohydride sections. (pages 33 and 82, respectively)

MP-TsOH (65)

レジン担持型酸



化学名	Macroporous polystyrene sulfonic acid (0.5%無機帯電防止剤)
レジンのタイプ	マクロ多孔質 poly(styrene-co-divinylbenzene)
容量	標準ロード 3.0 mmol/g、最小ロード 2.5 mmol/g , 3.5~4.5 mmol/g (ベンジルアミンの吸収に基づく)
ビーズ径	50~100ミクロン (95%以内)
使用溶媒	DCM, (2.7 mL/g), THF (3.0 mL/g), DMF (3.0 mL/g), MeOH (2.8 mL/g)

■ 用途

・アミンの除去およびキャッチ＆リリース

■ スカベンジングの一般的条件

アミンに対して約2~3当量, 20℃で0.5~1時間
(ケトンおよび立体障害アルデヒドは、AcOH(約10%)の添加および/または加熱によって加速される。)

概　要

MP-TsOH(65)は、ビーズ径がより小さく、容量が多少低いほかはMP-TsOHと同じ性質であり、同様の用途に使用することができます。いくつかの条件下では、MP-TsOHよりもMP-TsOH(65)を用いた方が反応速度が速い場合があります。

■ 注文情報

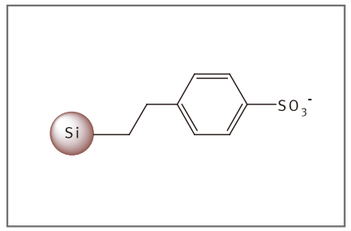
製品番号	数　量
800499	3g
800478	10g
800479	25g
800480	100g
800481	1000g

SPEカラムフォーマット

製品番号	数　量	数　量
800477-0010-B	100 mg/3 mL	50
800477-0025-C	250 mg/6 mL	30
800477-0050-C	500 mg/6 mL	30
800477-0100-D	1 g/15 mL	20
800477-0250-E	2.5 g/25 mL	20
800477-0010-BG	100 mg/3 mL (tab-less)	50
800477-0025-CG	250 mg/6 mL (tab-less)	30
800477-0050-CG	500 mg/6 mL (tab-less)	30

Si-TsOH (SCX-3)

レジン担持型酸



化学名	Silica Ethylbenzene sulfonic acid (Si-TsOH; Si-Tosic acid; SCX-3)
固相担持体のタイプ	シリカ
容量	標準ロード 0.8 mmol/g
サイズ	60 μm
外観	易流動性の灰色粉末
使用溶媒	MeOH, DCM,ACN, アセトン, 酢酸エチル, DMF,

■ 用途

・アミンのスカベンジャー
・キャッチ＆リリース
・酸触媒/試薬
・金属スカベンジャー (例：NiおよびAg)

■ 一般条件

2~4当量、1時間

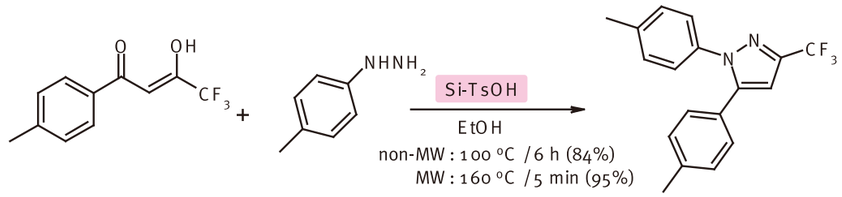
概　要

ISOLUTE® Si-TsOH (SCX-3)はp-トルエンスルホン酸の担持等価体であり、pKa <1です。ISOLUTE propylsulfonic acid (SCX-2)[1]と同様に、(a)アミンおよびアニリンやボロハイドライドなどその他の塩基の除去に使用したり、(b)反応において酸触媒として使用したり、(c)反応停止剤としての水または有機酸の代替物質として使用したりすることができます。

酸触媒反応での利用

ISOLUTE® Si-TsOHはマイクロウェーブ加熱に対しても安定です。熱またはマイクロウェーブで加速させる酸性触媒反応の両方で使用することができるため、p-TsOHの優れた代替物質であることが報告されています[2](**反応式.1**)。

反応式1　酸性試薬としてSi-TsOHを使用した1.5-diarylpyrazolesの合成



Si-TsOHを使用する利点は、ワークアップの必要がないという点で、粗反応混合物をエバポレーションして乾燥させ、生成物を易流動性の固体フラッシュカラムに直接通液するだけで精製が行えます。

用途

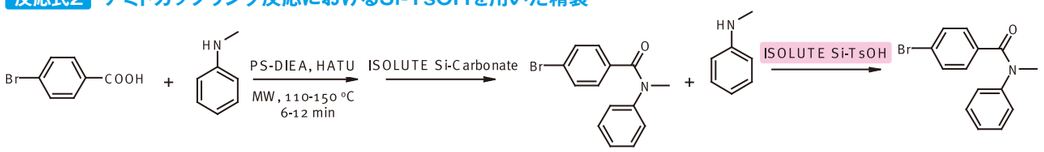
ISOLUTE® Si-TsOHは、アミンの「キャッチ＆リリース」精製に用いる強陽イオン交換体(SCX)です。アミンを含有する溶液がSi-TsOH (SCX-3)カラムを通過するとき、アミンはSCX-3によって保持、すなわち「キャッチ」されます。不純物は保持されず、MeOH、ACN、THFなどの有機溶媒でカラムを洗浄することによりさらに除去されます。その後、生成物はアンモニアメタノール溶液で溶出することにより、カラムから「リリース」されます。弱い共役酸(例：酢酸塩およびトリフルオロ酢酸塩)のアミン塩はシリカ上で交換され、アンモニアメタノール溶液洗浄時にフリーのアミンとしてリリースされます。

DMF溶液からアミンの単離にも、SCX-3カラムが使用できます。DCMまたはMeOHを使ってDMFを完全に除去した後、保持されているアミンはアンモニアメタノール溶液で溶出されます。そして揮発性のアンモニアメタノール溶液をエバポレーションして除去することにより、アミンを単離します。DMF, DMSOなど、ある種の粘性の溶媒によるサンプルの流速の遅さを、真空度を上げる、カラムを加圧する、低粘性溶媒で薄めるなどによって改善することができます。

アミド化反応におけるアプリケーション

ISOLUTE Si-TsOH カラムは、アミドカップリング反応後の精製プロセスを簡略化するために使用することができます。変換が不完全な場合には、未反応のアミンはISOLUTE Si-TsOH のショートカラムに通して反応混合物を濾過することにより除去することができます。このアプローチの一例を**反応式.2**に示します[3]。N-メチルアニリンとのp-ブロモ安息香酸のアミドカップリングを、ACN中でPS-DIEA[4]およびHATUを用いて行いました。完了したら反応混合物を濾過し、前処理済みのISOLUTE Si-Carbonateカラム[5]に濾液を通して未反応の酸およびHATUを除去しました。その結果得られたアミド生成物および未反応アミンからなる濾液を、ISOLUTE Si-TsOH カラムに通しました。

反応式2 アミドカップリング反応におけるSi-TsOHを用いた精製



不純物の除去

MP-TsOH[6]と同様に、ISOLUTE Si-TsOHカラムは不純物を除去して反応混合物を精製するために使用することもできます。ISOLUTE Si-TsOHカラムに反応混合物を通過させると、混合物内の塩基性成分がすべて除去されます。さらに選択性が求められる場合は、例えばPS-Isocyanate[7](第一級および第二級アミンの除去)、PS-Benzaldehyde[8](第一級アミンの選択的除去)など、より選択性の高いスカベンジャーレジンを使用すると良いでしょう。選択性を高める別のアプローチとして、シリカベースの強陽イオン交換カラムISOLUTE SCX-2とあわせて、誘導体化法による精製を利用することもできます。

注文情報

製品番号	数　量
9537-0010	10g
9537-0025	25g
9537-0100	100g
9537-0500	500g
9537-1000	1000g

References

1. ISOLUTE Si-Propylsulfonic acid (SCX-2): Part Numbers 9536-0010 (10g); 9536-0025 (25g); 9536-0100 (100g); 9536-0500 (500g); 9536-1000(1000g) (page 66)
2. Humphries, P. S. and Finefield, J. M. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 2443–2446
3. Ghassemi, S. MEDI 46, ORGN 302, ACS Atlanta 2006
4. PS-DIEA: Part Numbers 800494 (3g); 800279 (10g), 800280 (2 g), 800281 (100g); 800312 (1000g) (page 42)
5. ISOLUTE Si-Carbonate: Part Numbers 9510-0010 (10g), 9510-0025 (25g), 9510-0100 (100g), 9510-0500 (500g), 9510-1000 (1000g); 510-0050-B (SPE; 500mg/3mL); 510-0100-C (SPE;1g/6 mL); 510-0200-C (2g/6 mL); 510-0050-BG (SPE tab-less; 500mg/3mL); 510-0100-CG (SPE tab-less;1g/6mL); 510-0200-CG (SPE tab-less; 2g/6mL) (page 32)
6. MP-TsOH(65): Part Numbers 800477-0010-BG (SPE tab-less, 100mg/3 mL); 800477-0025-CG (SPE tab-less; 250mg/6mL); 800477-0050-CG(SPE tab-less; 500mg/6mL) (page 102)
7. PS-Isocyanate: Part Numbers 800495 (3g); 800260 (10g), 800261 (25g), 800262 (100g); 800311 (1000g) (page 53)
8. PS-Benzaldehyde: Part Numbers 800502 (3g); 800360 (10g), 800361 (25g), 800362 (100g); 800363 (1000g) (page 23)
9. Request Technical Note TN128 Increasing the Selectivity of Silica Based Cation Exchange Sorbents for the Purification of Reaction Mixtures Using Derivatization Purification Techniques.

ISOLUTE is a registered trademark of Biotage.

ArgoScoop® レジンディスペンサー

ArgoScoop®レジンディスペンサーはポリマースカベンジャーおよび試薬を簡単に分注するためにデザインされた可変ボリュームレジンスコープです。
下記の表は、特定の条件で使用する場合の各レジンの充填量(ミリグラム単位、10 mg単位まで四捨五入)を概算するガイドです。反復充填時の重量は通常、相互で10%以内であり、設定値が大きい方が精度が高くなります。目的重量の試験測定を一度は行うことをお勧めします。

注文情報

製品番号	300427

充填重量概算チャート

ArgoScoopの設定	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6
ACTU	80	160	240	310	390	460	540	620	690	770	840
MP-Borohydride	60	120	180	240	290	350	410	470	520	580	640
PS-Benzaldehyde	80	150	220	290	360	430	500	570	640	710	780
PS-Carbodiimide	80	130	180	240	290	350	400	460	510	570	620
MP-Carbonate	40	90	150	200	250	310	360	420	470	520	580
Si-Carbonate	84	142	208	272	345	403	461	529	602	648	701
MP-Cyanoborohydride	60	120	170	230	280	340	390	450	500	560	620
PS-DEAM	70	110	160	200	250	290	340	380	430	470	520
PS-DIEA	80	150	220	290	360	430	500	570	640	710	790
PS-DMAP	40	100	150	200	250	300	350	400	460	510	560
PS-HOBt(HL)	70	110	160	200	250	300	340	390	440	480	530
MP-Isocyanate	50	90	130	170	210	240	280	320	360	400	440
PS-Isocyanate	40	80	120	160	200	250	290	330	370	410	450
PS-NH_2	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550
PS-NMM	50	90	120	160	190	230	260	300	330	370	400
PS-Triphenylphosphine	90	150	210	270	330	390	450	510	570	630	700
PS-PPh_3-Pd	50	100	140	180	220	260	310	350	390	430	470
Si-Propylsulfonic acid (SCX-2)	91	151	220	284	353	422	487	556	623	681	759
PS-TBD	60	110	160	200	250	300	350	390	440	490	530
Si-Thiol	92	166	243	306	386	440	514	601	663	724	812
PS-Thiophenol	60	90	130	170	200	240	280	320	350	390	430
MP-TMT	40	70	100	130	160	200	230	260	290	320	360
MP-Triacetoxyborohydride	60	110	150	200	250	290	340	390	430	480	530
Si-Triamine	90	152	217	278	356	416	473	556	621	690	746
MP-Trisamine	30	60	90	120	150	180	220	250	280	310	340
PS-Trisamine	20	80	130	180	230	290	340	390	440	500	550
PS-TsCl	50	110	170	240	300	360	430	490	550	620	680
PS-TsCl(HL)	90	150	220	290	350	420	480	550	620	680	750
PS-$TsNHNH_2$	40	110	170	230	300	360	430	490	550	620	680
Si-Tosylhydrazine	100	172	251	320	395	476	549	624	697	785	832
MP-TsOH	70	130	180	240	300	350	410	460	520	580	630
MP-TsOH(65)	50	90	140	190	240	280	330	380	430	480	520
Si-TsOH(SCX-3)	95	167	241	323	391	465	544	602	684	751	848

* ミリグラム単位、10 mg単位まで四捨五入
標準偏差 約10～20 mg

TOOLBOX AND KITS

有機合成用のツールボックスおよびキット

バイオタージでは、最適なレジン試薬をリーズナブルに評価して頂けるよう、各レジンを少量ずつセットにした"キット"をご用意しています。

反応合成用キット

液相合成用レジン導入キット

この導入キットには一般的な反応に使用する幅広い化学物質に対応する様々なレジンが含まれています。

還元的アミノ化、カップリング(C-CもしくはC-O結合)、アミド結合や酸化など従来の化学合成において広く使用されている手法を、この導入キットを使えばより簡単に準備、合成を行えます。

(各3g)
- ACTU
- PS-Benzaldehyde
- PS-Carbodiimide
- MP-Carbonate
- MP-Cyanoborohydride
- PS-DEAM
- PS-HOBt(HL)
- MP-Isocyanate
- PS-Isocyanate
- PS-PPh_3
- PS-PPh_3-Pd
- PS-TEMPO
- MP-Triacetoxyborohydride
- MP-TsOH(65)
- (Argoscoop)
- 取扱説明書

液相合成用レジンツールボックスII

最も良く使用されているバイオタージ製レジン試薬を10gずつセットにしています。

(各10g)
- PS-Carbodiimide
- MP-Carbonate
- PS-DIEA
- PS-HOBt(HL)
- PS-Isocyanate
- PS-PPh_3
- PS-TBD
- PS-Trisamine
- PS-$TsNHNH_2$
- MP-TsOH
- (Argoscoop)
- 製品情報および手順資料

ポリマー担持Tosylキット

第三級アミンの合成に便利な塩化スルホニルレジンとスカベンジャーレジンを10gずつセットにしています。

(各10g)
- MP-Carbonate
- PS-Isocyanate
- PS-TsCl

カップリングキット

カップリング反応に使用されているレジンを10gずつセットにしています。

(各10g)
- PS-Carbodiimide
- PS-HOBt(HL)
- PS-Isocyanate

PS-DMAP Baseキット

DMAPを用いたアシル化反応に関係したスカベンジャーレジンおよび塩基レジンを10gずつセットにしています。

(各10g)
- MP-Carbonate
- PS-DIEA
- PS-DMAP
- PS-NMM

アミド化ツールキット

アミド化反応は有機合成や医薬品開発で幅広く用いられています。レジンベースの試薬やスカベンジャーは、過剰な試薬やレジンに結合した副生成物を濾過操作により簡単に除去できるため、合成ステップを簡単にすることができます。
アミド化ツールキットには、カルボジイミドによる1ステップのカップリング反応、もしくは活性エステルを介した2ステップのカップリング反応に必要なレジンが含まれています。さらに、最適な反応パスを選択するためのガイドなど包括的な技術資料も添付しており、特にラミネートカードで提供する反応プロトコルは大変便利です。

(各10g)
- ACTU
- PS-Carbodiimide
- MP-Carbonate
- PS-HOBt(HL)
- PS-Isocyanate

還元アミノ化ツールキット

還元アミノ化反応は医薬品候補化合物の合成で幅広く用いられています。バイオタージの還元アミノ化ツールキットは、この化学反応に必要な合成用レジンとスカベンジャーレジンを全て、セットで提供します。最適な反応パスを選択するためのガイドなど包括的な技術資料も添付しており、ラミネートカードで提供する反応プロトコルは大変便利です。

(各10g)
- MP-Triacetoxyborohydride
- MP-Cyanoborohydride
- PS-Isocyanate
- PS-Benzaldehyde
- MP-TsOH(65)
- 製品情報および手順カード

スカベンジャー用キット

スカベンジャーキット

スカベンジャーとして良く使用されているレジンを10gずつセットにしています。

(各10g)
- PS-Benzaldehyde
- MP-Carbonate
- PS-Isocyanate
- PS-Thiophenol
- PS-Trisamine
- PS-TsCl (HL)
- PS-$TsNHNH_2$

金属スカベンジャーキット

金属除去に特化したスカベンジャーをお試しいただけるキットです。

Si-Propylsulfonic Acid (SCX-2)	10g
Si-Thiol	10g
MP-TMT	3g
Si-TMT	3g
Si-TMT カートリッジ	500mg/6mL,5pk
Si-trisamine	10g

注文情報

製品番号	製　品	数　量
800038	液相合成用レジン導入キット	1
800429	液相合成用レジン ツールボックスII	1
800293	ポリマー担持Tosylキット	1
800377	カップリングキット	1
800294	PS-DMAP Baseキット	1
800489	アミド化ツールキット	1
800487	還元アミノ化ツールキット	1
800368	スカベンジャーキット	1
K-MS-2	金属スカベンジャーキット	1

固相担持試薬

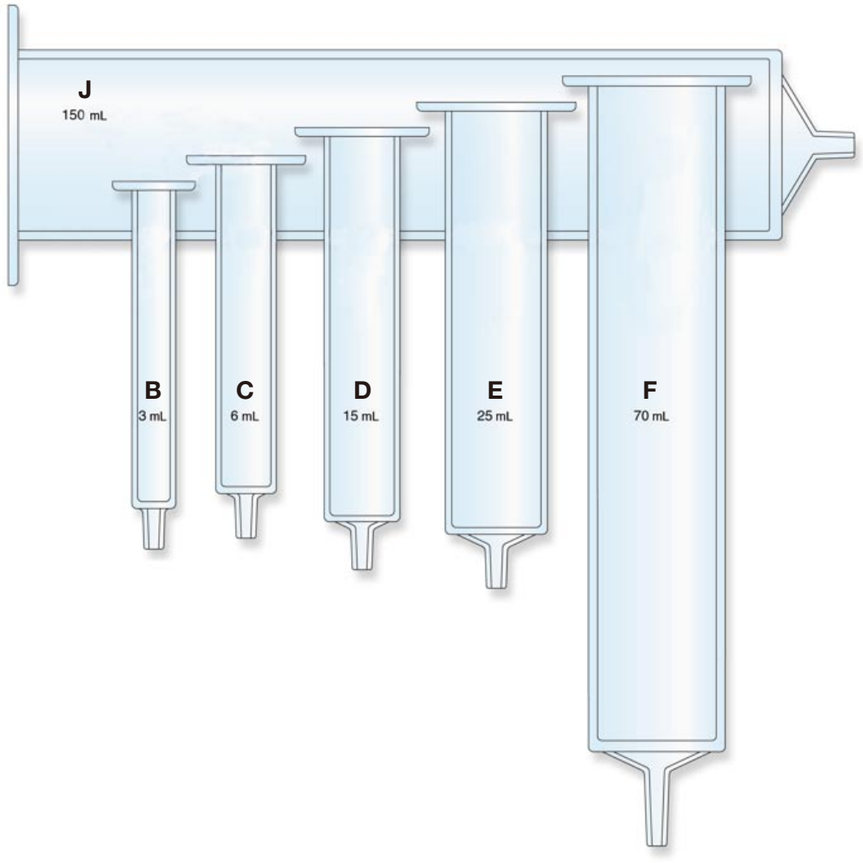
第2章

ワークアップカラム&プレート/アクセサリ・備品

Work up Columns & Plate

バイオタージの反応ワークアップ用ISOLUTE®製品は、カラムフォーマットと96ウェルプレートフォーマットで提供しており、製品番号の末尾の文字はカラムリザーバのサイズ、あるいはプレートのフォーマットを示しています。
例えば、ISOLUTE SCX-2，1g/6mLカラム、製品番号532-0100-Cには、Cタイプのカラムが使用されています。各カラムの容量は、空リザーバーの容量を示しています。

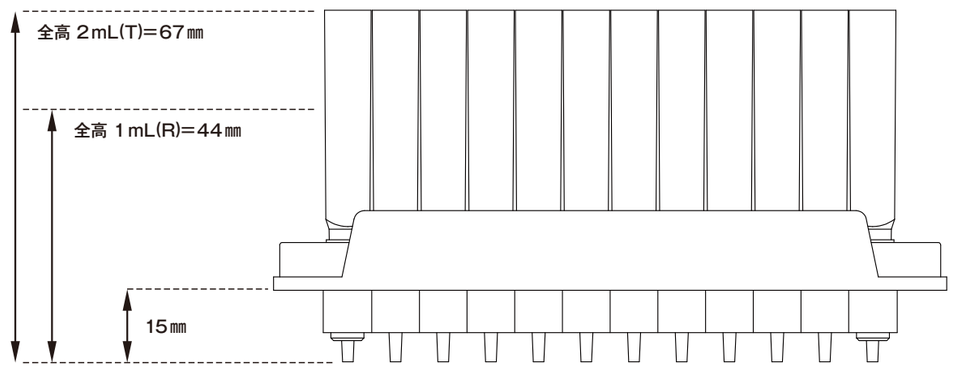
カラム/リザーバー サイズ

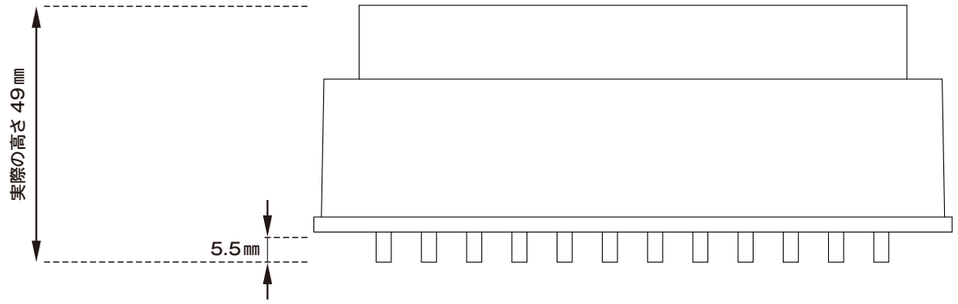


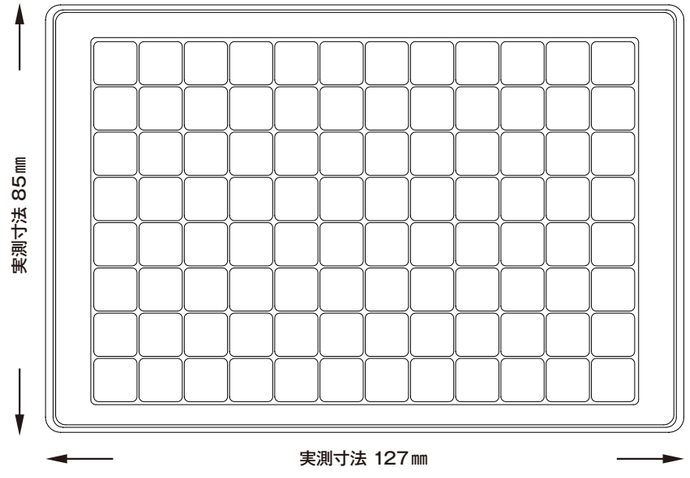
固定ウェル/アレイプレート サイズ

バイオタージでは固定ウェルプレートとモジュール式アレイの、2通りのプレートフォーマットをご用意しています。
固定ウェルプレートの末尾は-P01、ISOLUTEアレイウェルの末尾は-R（1mL）または -T（2mL）です。
予めベースプレートにウェルをマウントしたISOLUTEアレイウェルプレートは、それぞれ製品番号の末尾が-RP または -TPになります。

固定ウェルとマウント済みのアレイプレートの寸法を下に示します。2枚のプレートの「スカート」部分の高さ（ウェルの出口からシーリングエッジまでの距離）が異なる点に留意してください。プレートを処理する際のクロストークをなくすために、ウェル出口を回収プレートに正しく挿し込みます。96ウェルプレート用バキュームマニホールドVacMaster™-96には、このスカートの高さの差に対応するため、アレイウェルフォーマットとともに使用するスペーサーを付属しています。

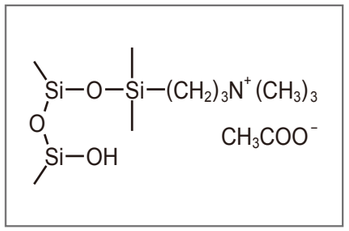






ISOLUTE PE-AX

酸性化合物のキャッチ&リリースとスカベンジングSPE



基材	シリカゲル、50 μm
官能基	第四級アミン
容量	0.6 meq/g
対イオン	CH_3COO^-

シリカ粒子の表面に共有結合する
PE-AXシランの化学構造

概　要

ISOLUTE PE-AXは第四級アミン官能基をもつシリカベースの充填剤です。キャッチ＆リリースSPE法とスカベンジングSPE法の両方で使用でき、イオン交換により様々な酸性化合物を保持します。

ISOLUTE PE-AXは、SPEカラムや96ウェルプレートフォーマットのみでなく、バッチアプリケーション用にバルクでもご用意しています。キャッチ＆リリースSPEで用いると、様々な反応混合物から酸性のターゲット化合物を単離することができます。また、ISOLUTE PE-AXカラムおよび96ウェルプレートは、スカベンジングSPEで過剰な酸性試薬を除去するためにも使用でき、中性化合物や塩基性化合物を直接回収できます。

注文情報

ISOLUTE PE-AX SPEカラム

製品番号	製品		数　量
503-0050-B	ISOLUTE PE-AX	500mg/3mL	50
503-0100-B	ISOLUTE PE-AX	1g/3mL	50
503-0050-C	ISOLUTE PE-AX	500mg/6mL	30
503-0100-C	ISOLUTE PE-AX	1g/6mL	30
503-0200-D	ISOLUTE PE-AX	2g/15mL	20
503-0500-E	ISOLUTE PE-AX	5g/25mL	20
503-1000-F	ISOLUTE PE-AX	10g/70mL	16
503-2000-F	ISOLUTE PE-AX	20g/70mL	16

ISOLUTE ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス）

製品番号	製品		数　量
503-0050-BG[1]	ISOLUTE PE-AX	500mg/3mL, tab-less	50
503-0100-BG[1]	ISOLUTE PE-AX	1g/3mL, tab-less	50
503-0050-CG[2]	ISOLUTE PE-AX	500 mg/6mL, tab-less	30
503-0100-CG[2]	ISOLUTE PE-AX	1g/6mL, tab-less	30

ISOLUTE-96 PE-AX 固定ウェルプレート

製品番号	製品		数　量
503-0100-P01	ISOLUTE-96 PE-AX	100mg	1
503-0500-P01	ISOLUTE-96 PE-AX	500mg	1

ISOLUTE アレイ PE-AX ルースウェル

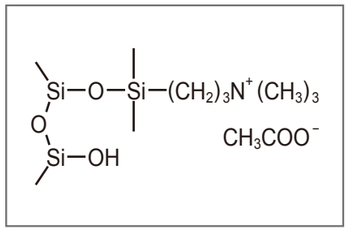
製品番号	製品		数　量
503-0100-T[3]	ISOLUTE Array PE-AX	100mg/2mL	100

1 ISOLUTE tab-less 3mL カラムは Mettler Toledo Miniblock® Systemに適合します。
2 ISOLUTE tab-less 6mL カラムはアレイ-24 Systemに適合します。（130ページを参照）.
3 ISOLUTE アレイベースプレートおよびアクセサリは130ページをご覧ください。

- スカベンジングSPEの原理については135～140ページをご覧ください。
- ISOLUTE PE-AX カラムはFlashVacサンプル処理マニホールドを使用して処理します（129ページ参照）。
- バイオタージの96ウェル製品はVacMaster-96サンプル処理マニホールドを使用して処理します（128ページ参照）。

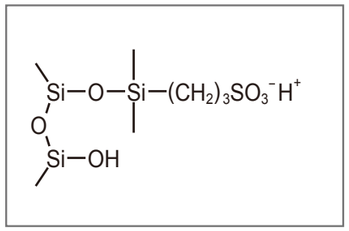
ISOLUTE PE-AX/SCX-2

塩基性化合物と酸性化合物の同時スカベンジングSPE



基材	シリカゲル、50 μm
官能基	第四級アミン
容量	0.6 meq/g
対イオン	CH_3COO^-

シリカ粒子の表面に共有結合する
PE-AXシランの化学構造



基材	シリカゲル、50 μm
官能基	プロピルスルホン酸
容量	0.5 meq/g
対イオン	H^+

シリカ粒子の表面に共有結合する
SCX-2シランの化学構造

概　要

ISOLUTE PE-AX/SCX-2はプロピルスルホン酸官能基と第四級アミン官能基を持つシリカベースの充填剤です。この充填剤をスカベンジングSPE法で用いると、様々な中性化合物を分離することができます。ISOLUTE PE-AX/SCX-2は、SPEカラムや96ウェルプレートフォーマットのみでなく、バッチアプリケーション用にバルクでもご用意しています。

注文情報

ISOLUTE PE-AX/SCX-2 SPE カラム

製品番号	製品		数　量
988-0050-B	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	500mg/3mL	50
988-0100-B	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	1g/3mL	50
988-0050-C	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	500mg/6mL	30
988-0100-C	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	1g/6mL	30
988-0200-D	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	2g/15mL	20
988-0500-E	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	5g/25mL	20
988-1000-F	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	10g/70mL	16
988-2000-F	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	20g/70mL	16

ISOLUTE ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス）

製品番号	製品		数　量
988-0050-BG[1]	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	500mg/3mL, tab-less	50
988-0100-BG[1]	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	1g/3mL, tab-less	50
988-0050-CG[2]	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	500mg/6mL, tab-less	30
988-0100-CG[2]	ISOLUTE PE-AX/SCX-2	1g/6mL, tab-less	30

ISOLUTE-96 PE-AX/SCX-2 固定ウェルプレート

製品番号	製品		数　量
988-0100-P01	ISOLUTE-96 PE-AX/SCX-2	100mg	1
988-0500-P01	ISOLUTE-96 PE-AX/SCX-2	500mg	1

ISOLUTE アレイ PE-AX/SCX-2 ルースウェル

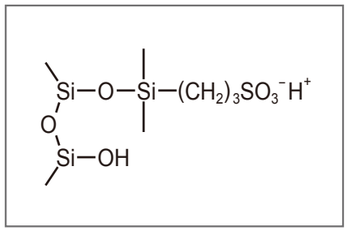
製品番号	製品		数　量
988-0100-T[3]	ISOLUTE Array PE-AX/SCX-2	100mg/2mL	100

1 ISOLUTE tab-less 3mL カラムは Mettler Toledo Miniblock® Systemに適合します。
2 ISOLUTE tab-less 6mL カラムはアレイ-24 Systemに適合します。（130ページを参照）.
3 ISOLUTE アレイベースプレートおよびアクセサリは130ページをご覧ください。

- スカベンジングSPEの原理については135～140ページをご覧ください。
- ISOLUTE PE-AX / SCX-2 カラムはFlashVacサンプル処理マニホールドを使用して処理します（129ページ参照）。
- バイオタージの96ウェル製品はVacMaster-96サンプル処理マニホールドを使用して処理します（128ページ参照）。

ISOLUTE SCX-2

塩基性化合物のキャッチ&リリースおよびスカベンジングSPE



シリカ粒子の表面に共有結合する
SCX-2シランの化学構造

基材	シリカ、50 μm
官能基	プロピルスルホン酸
容量	0.6 meq/g
対イオン	H^+

概　要

ISOLUTE SCX-2はプロピルスルホン酸官能基をもつシリカベースの充填剤です。キャッチ＆リリースSPE法とスカベンジングSPE法の両方で使用でき、イオン交換により様々な塩基性化合物を保持します。
ISOLUTE SCX-2はSPEカラムや96ウェルプレートフォーマットだけでなく、バッチアプリケーション用にバルクでもご用意しています。キャッチ＆リリースSPEで用いると、様々な反応混合物から塩基性のターゲット化合物を単離することができます。また、ISOLUTE SCX-2カラムおよび96ウェルプレートは、スカベンジングSPEで過剰な塩基性試薬を除去するためにも使用でき、中性化合物や酸性性化合物を直接回収できます。

注文情報

ISOLUTE SCX-2 SPEカラム

製品番号	製品		数　量
532-0050-B	ISOLUTE SCX-2	500mg/3mL	50
532-0100-B	ISOLUTE SCX-2	1g/3mL	50
532-0050-C	ISOLUTE SCX-2	500mg/6mL	30
532-0100-C	ISOLUTE SCX-2	1g/6mL	30
456-0200-D	ISOLUTE SCX-2	2g/15mL	20
456-0500-E	ISOLUTE SCX-2	5g/25mL	20
456-1000-F	ISOLUTE SCX-2	10g/70mL	16
456-2000-F	ISOLUTE SCX-2	20g/70mL	16
456-5000-J	ISOLUTE SCX-2	50g/150mL	8
456-7000-J	ISOLUTE SCX-2	70g/150mL	8

ISOLUTE ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス）

製品番号	製品		数　量
532-0050-BG[1]	ISOLUTE SCX-2	500mg/3mL, tab-less	50
532-0100-BG[1]	ISOLUTE SCX-2	1g/3mL, tab-less	50
532-0050-CG[2]	ISOLUTE SCX-2	500mg/6mL, tab-less	30
532-0100-CG[2]	ISOLUTE SCX-2	1g/6mL, tab-less	30

ISOLUTE-96 SCX-2 固定ウェルプレート

製品番号	製品		数　量
532-0100-P01	ISOLUTE-96 SCX-2	100mg	1
532-0500-P01	ISOLUTE-96 SCX-2	500mg	1

ISOLUTE アレイ SCX-2 ルースウェル

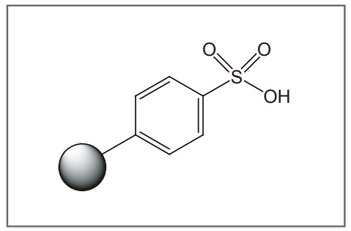
製品番号	製品		数　量
532-0100-T[3]	ISOLUTE Array SCX-2	100mg/2mL	100

1 ISOLUTE tab-less 3mL カラムは Mettler Toledo Miniblock® Systemに適合します。
2 ISOLUTE tab-less 6mL カラムはアレイ-24 Systemに適合します。(130ページを参照).
3 ISOLUTE アレイベースプレートおよびアクセサリは130ページをご覧ください。

• スカベンジングSPEの原理については135～140ページをご覧ください。
• ISOLUTE SCX-2 カラムはFlashVacサンプル処理マニホールドを使用して処理します(129ページ参照)。
• バイオタージの96ウェル製品はVacMaster-96サンプル処理マニホールドを使用して処理します(128ページ参照)。

MP-TsOH(65)

塩基性化合物のキャッチ&リリースおよびスカベンジングSPE



多孔性ポリマー(styrene-co-divinylbenzene)
に共有結合するトシル酸官能基の化学構造

基材	多孔性ポリマー(styrene-co-divinylbenzene), 50～100 μm
官能基	p-トルエンスルホン酸
容量	2.5 mmol/g
対イオン	H^+

概　要

MP-TsOH(65)は、p-トルエンスルホン酸官能基を持つ多孔性ポリスチレンレジンです。キャッチ＆リリースSPE法とスカベンジングSPE法の両方で使用でき、様々な脂肪族アミン、芳香族アミンおよび複素環アミンを単離できます。
MP-TsOH(65)は、はSPEカラムや96ウェルプレートフォーマットだけでなく、バッチアプリケーション用にバルクでもご用意しています。キャッチ＆リリースSPEで用いると、様々な反応混合物からターゲット化合物を単離できます。また、スカベンジングSPE法で用いると、過剰な塩基性試薬を除去することができ、中性化合物や酸性性化合物を直接回収できます。

注文情報

MP-TsOH SPEカラム

製品番号	製品		数　量
800477-0010-B	MP-TsOH(65)	100mg/3mL	50
800477-0025-C	MP-TsOH(65)	250mg/6mL	30
800477-0050-C	MP-TsOH(65)	500mg/6mL	30
800477-0100-D	MP-TsOH(65)	1g/15mL	20
800477-0250-E	MP-TsOH(65)	2.5g/25mL	20

MP-TsOH ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス）

製品番号	製品		数　量
800477-0010-BG[1]	MP-TsOH(65)	100mg/3mL, tab-less	50
800477-0025-CG[2]	MP-TsOH(65)	250mg/6mL, tab-less	30
800477-0050-CG[2]	MP-TsOH(65)	500mg/6mL, tab-less	30

1 ISOLUTE tab-less 3mL カラムは Mettler Toledo Miniblock® Systemに適合します。
2 ISOLUTE tab-less 6mL カラムはアレイ-24 Systemに適合します。(130ページを参照).
3 ISOLUTE アレイベースプレートおよびアクセサリは130ページをご覧ください。

P102もご参照ください。

• ISOLUTE MP-TsOH(65) カラムはFlashVacサンプル処理マニホールドを使用して処理します(129ページ参照)。
• キャッチ&リリースおよびスカベンジングSPEの原理については135～140ページをご覧ください。

ISOLUTE AL-N, ISOLUTE FL, ISOLUTE Si II

極性SPEクリーンアップカラム

ISOLUTE SPEクリーンアップカラムは、有機合成の後に行うワークアップの最初の段階で使用します。
「プラグクロマトグラフィー」と呼ばれるこの方法では、通常、反応混合物をクリーンアップカラムへ直接チャージし、不純物を除去して粗精製します。

極性SPEクリーンアップカラムの使用には2通りの方法があります。

- ●極性のターゲット化合物をカラム上で保持し、低極性の不純物を除去（キャッチ＆リリースSPE法）
- ●極性の不純物をカラム上で保持し、低極性のターゲット化合物はカラムを通過（スカベンジSPE法）
（不純物のスカベンジングSPEのアプローチ）

ターゲット化合物のキャッチ＆リリースSPE法と不純物のスカベンジングSPE法については、135～140ページをご参照ください。

このアプリケーションでは、ターゲット化合物および不純物の極性の差、充填剤の特性、使用する溶媒が重要です。バイオタージでは、このアプリケーションに使用できるISOLUTE極性SPEカラムを3種類ご用意しています。

ISOLUTE AI-N

基材	酸化アルミニウム
粒子サイズ	50～200 μm

極性および酸性塩基の相互作用などを保持機構とする酸化アルミニウムベースの担持体であり、シリカと同様の方法で使用します。シリカゲルと異なり、中性のアルミナはアセタールやケタールなどの酸に敏感な官能基を持つ化合物に使用できます。（使用方法については、**表1**を参照してください。）

ISOLUTE FL

基材	酸化マグネシウムシリカゲル
粒子サイズ	150～250 μm

酸化マグネシウムシリカゲル（Florisil®）をベースにしており、極性相互作用によって化合物を吸着します。アミン、アミド、ヘテロ環のような高極性化合物の保持、精製に使用できます。これらの化合物のISOLUTE FLにおける保持は、ISOLUTE Si IIを使用した場合に比べて比較的弱いため、より極性の低い溶媒で溶出することができます。Florisilも極性不純物を除去し、極性のより低いターゲット化合物を保持せずに通過させる、スカベンジSPE法で使用できます。（使用方法については、**表1**を参照してください。）

ISOLUTE Si II

基材	シリカゲル
粒子サイズ	50 μm

本製品は粗反応混合物からの高極性妨害成分の除去に適しています。ISOLUTE Si IIは、ISOLUTE FLでは保持が不十分な場合、または保持容量が不足な場合に使用されます。ターゲット化合物も同時に保持されますが、適正な極性の溶媒でカラムから溶出できます（**表1**）。このアプリケーションの例として、パラジウム触媒PS-PPh_3-Pd[1]を使用した鈴木カップリングによって形成されたarylimidazoleのワークアップがあります。

- ISOLUTE クリーンアップカラムはFlashVacサンプル処理マニホールドを使用して処理します（129ページ参照）。
- キャッチ&リリースおよびスカベンジングSPEの原理については135～140ページをご覧ください。

表1 極性SPEクリーンアップカラムの使用方法

	キャッチ&リリースSPE	スカベンジSPE
反応混合物の準備	非極性溶媒（例：ヘキサン）	ターゲット化合物が溶ける中程度の極性溶媒（例：THF）
カラムの溶媒和/平衡化	ターゲット化合物の保持が可能な非極性溶媒（例：ヘキサン）	ターゲット化合物が溶ける中程度の極性溶媒（例：THF）
サンプルのロード	重力下またはバキュームで通液（136ページを参照）	重力下またはバキュームで通液（137ページを参照）ターゲット化合物が含まれる溶離液を回収する
カラムの洗浄（不純物の溶出）	極性修飾溶媒（modifier）を加えた非極性溶媒：ターゲット化合物がカラムに残るようにする（例：DCMを含有するヘキサン）	
ターゲット化合物の溶出	極性相互作用を打ち消す極性溶媒または溶媒混合物（例：DCM）	

注文情報

ISOLUTE AI-N SPEカラム

ISOLUTE AI-N SPEカラム

製品番号	製品	数 量
714-0020-B	ISOLUTE AL-N 200mg/3mL	50
714-0050-B	ISOLUTE AL-N 500mg/3mL	50
714-0050-C	ISOLUTE AL-N 500mg/6mL	30
714-0100-C	ISOLUTE AL-N 1g/6mL	30
714-0200-C	ISOLUTE AL-N 2g/6mL	30

ISOLUTE AL-N ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス）

製品番号	製品	数 量
714-0020-BG[1]	ISOLUTE AL-N 200mg/3mL, tab-less	50
714-0050-BG[1]	ISOLUTE AL-N 500mg/3mL, tab-less	50
714-0050-CG[2]	ISOLUTE AL-N 500mg/6mL, tab-less	30
714-0100-CG[2]	ISOLUTE AL-N 1g/6mL, tab-less	30
714-0200-CG[2]	ISOLUTE AL-N 2g/6mL, tab-less	30

ISOLUTE FL SPEカラム

ISOLUTE FL カラム

製品番号	製品	数 量
712-0020-B	ISOLUTE FL 200mg/3mL	50
712-0050-B	ISOLUTE FL 500mg/3mL	50
712-0050-C	ISOLUTE FL 500mg/6mL	30
712-0100-C	ISOLUTE FL 1g/6mL	30
712-0200-C	ISOLUTE FL 2g/6mL	30

ISOLUTE FL ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス）

製品番号	製品	数 量
712-0020-BG[1]	ISOLUTE FL 200mg/3mL, tab-less	50
712-0050-BG[1]	ISOLUTE FL 500mg/3mL, tab-less	50
712-0050-CG[2]	ISOLUTE FL 500mg/6mL, tab-less	30
712-0100-CG[2]	ISOLUTE FL 1g/6mL, tab-less	30
712-0200-CG[2]	ISOLUTE FL 2g/6mL, tab-less	30

ISOLUTE Si II SPEカラム

ISOLUTE Si II カラム

製品番号	製品	数 量
440-0020-B	ISOLUTE Si II 200mg/3mL	50
440-0050-B	ISOLUTE Si II 500mg/3mL	50
440-0050-C	ISOLUTE Si II 500mg/6mL	30
440-0100-C	ISOLUTE Si II 1g/6mL	30
440-0200-C	ISOLUTE Si II 2g/6mL	30

ISOLUTE Si II ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス）

製品番号	製品	数 量
440-0020-BG[1]	ISOLUTE Si II 200mg/3mL, tab-less	50
440-0050-BG[1]	ISOLUTE Si II 500mg/3mL, tab-less	50
440-0050-CG[2]	ISOLUTE Si II 500mg/6mL, tab-less	30
440-0100-CG[2]	ISOLUTE Si II 1g/6mL, tab-less	30
440-0200-CG[2]	ISOLUTE Si II 2g/6mL, tab-less	30

1 ISOLUTE tab-less 3mL カラムは Mettler Toledo Miniblock® Systemに適合します。
2 ISOLUTE tab-less 6mL カラムはアレイ-24 System に適合します。（130ページを参照）

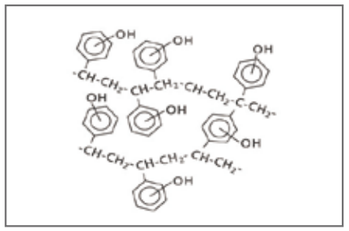
References

1. Page 62.

- ISOLUTE アレイベースプレートおよびアクセサリは、130ページをご覧ください。

ISOLUTE 103

キャッチ&リリースSPEを使用した前処理LC画分の濃縮



基材	酸ヒドロキシル化されたポリスチレンジビニルベンゼンコポリマー
官能基	なし
容量	重量パーセントで最大45%（100%水溶液から）
対イオン	なし

ISOLUTE 103（ヒドロキシル化されたポリエチレンジビニルベンゼンコポリマー）の化学構造

概　要

ISOLUTE 103はヒドロキシル化されたポリスチレンビニルベンゼンコポリマーです。このレジンは、キャッチ＆リリースSPEプロトコルを使用し、前処理LC画分から様々な化合物を単離するのに使用されます。これによりLC移動相の水性画分に溶解した化合物を純粋な有機溶媒中へシンプルかつ迅速に移すことができ、手間のかかる溶媒エバポレーションのプロセスが必要ありません。

このアプローチはキャッチ＆リリースSPE法（136ページで説明）を使用しますが、充填剤の表面は可湿性であるため、サンプルをチャージする前の溶媒和と平衡化は不要です。

使用手順

1	カラム選択	単離する化合物の質量の少なくとも5倍量の充填剤が必要です。 例えば、生成物を30 mg含有するフラクションには充填量200 mgのISOLUTE 103カラムが必要です。なお、ターゲット化合物の極性や有機物成分の濃度などにより、カラムの有効容量が減少する場合があります。
2	サンプルの前処理	有機溶媒の濃度を下げるために希釈が必要な場合があります。含有される有機溶媒の最高濃度は30%v/vとします。
3	カラムの溶媒和/平衡化	不要（充填剤は可湿性です）。
4	サンプルチャージ	バキュームまたは加圧を利用して流速60 mL/minで通液
5	カラムの洗浄（不純物の溶出）	水（充填剤100 mgあたり1 mL）で残った塩を洗浄
6	ターゲット化合物の溶出	多くの場合、水混和する有機溶媒（ACNまたはMeOH、100 mgにつき0.5～1 mL ）を使用する。 水と混和しない溶媒を使用する場合は、バキュームまたは加圧を利用して、化合物を溶出する前にカラムから完全に水を除去してください。酸性または塩基性の化合物を完全に回収するには、それぞれ揮発酸または塩基修飾剤を2～5%v/vを加える必要があります。

注文情報

ISOLUTE 103 カラム

製品番号	製品		数　量
103-0020-C	ISOLUTE 103	200 mg/6 mL	30
103-0050-C	ISOLUTE 103	500 mg/6 mL	30

ISOLUTE 103 ハイスループット用 ワークアップカラム（タプレス）

製品番号	製品		数　量
103-0020-CG[1]	ISOLUTE 103	200 mg/6 mL, tab-less	30
103-0050-CG[1]	ISOLUTE 103	500 mg/6 mL, tab-less	30

1　ISOLUTE tab-less 6mLカラムはアレイ-24 System に適合します。（130ページを参照）.

- ISOLUTE クリーンアップカラムはFlashVacサンプル処理マニホールドを使用して処理します（129ページ参照）。
- キャッチ&リリースおよびスカベンジングSPEの原理については135～140ページをご覧ください。

ISOLUTE HM-N

迅速な水処理および反応混合物からの水溶性不純物の除去

ISOLUTE HM-N

ISOLUTE HM-Nは水系サンプルの効率的な処理のために最適化された不活性な支持体物質（珪藻土）です。反応ワークアップにおいて多くの用途があります。

- 反応混合物からの水性不純物の除去
- 有機溶媒からの水と混ざらない有機溶媒の除去
- 珪藻土を用いた液液抽出
- 液相交換

液液抽出（LLE）の代替えとして使用する場合には、エマルジョンが生成せず再現性が向上します。ISOLUTE HM-Nを使用したプロトコルはすべて、重力下で処理します。

反応混合物から極性化合物または塩を除去するとき、水の相（バッファー）は珪藻土に保持されます。カラムに反応混合物を入れると、ターゲット化合物は非極性有機溶媒とともにカラムから出てきますが、水溶性の不純物は珪藻土に保持された水相に移動します。
ISOLUTE HM-Nは非極性有機溶媒から微量の水を除去することもできます。珪藻土が保持し、除去できる水の量はISOLUTE HM-N珪藻土1gあたり750µLです。この容量は使用する溶媒により異なります。

水溶性不純物を除去する方法

1. 重力下でバッファーをロードし、カラム（珪藻土）に完全に吸収されるよう5～15分静置します。
   - 塩基の洗浄には、HClまたは類似の酸を1M加えます。
   - 酸の洗浄には、NaOHまたは類似の塩基を1M加えます。
2. 重力下により混合反応物（水に混ざらない溶媒）を充填してください。
3. カラムを通過した溶媒を回収します。このあと、反応混合物を濃縮または次のワークアップへ移ることができます。

水を除去する方法

微量の水を含有する反応混合物には、溶液から水を除去するためにISOLUTE HM-Nを使うことができます。ISOLUTE HM-Nは1gあたり最大750µLの水を吸収することができます。

1. 重力下によりカラムに反応混合物を充填してください。残存した水分は担持体に吸収されます。
2. 水を除去した反応混合物がカラムを通過したら回収してください。

保持液抽出法

水系溶媒から水と混ざらない有機溶媒へ、ターゲット化合物を移ために使用できます。

1. 重力下で適切なサイズのカラムに水系反応混合物を充填してください。抽出効率を最大にするため、塩基性化合物ではターゲット化合物のpK値より2以下に、酸性化合物ではpKより2以上に、pHを調整してください。
2. 水系反応混合物が珪藻土に完全に吸収されるよう、5～15分静置します。
3. 適切な有機溶媒を重力下で通液し、濾液を回収します。回収された濾液にターゲット化合物が含まれています。

使用できる溶媒

DCM、クロロホルム、酢酸エチル、ヘキサン、ブチルアセテート、トルエンなど、従来の液液抽出で用いられる溶媒が使用できます。イソプロピルアルコールやアセトンなど、水に混和する極性溶媒を含んでいる場合は、濃度が10%v/v未満になるよう調整してください。

フォーマットの目安

ISOLUTE HM-N製品は、反応スケールにあった様々なフォーマットで利用できます（**表.1**）。

表1 反応スケールに適した各種フォーマット

フォーマット	反応混合物の量	バッファーの最大量
標準カラム	5～40 mL	0.3～20 mL
タブレス6 mLカラム （48ウェル/24ウェルプレートフォーマットで自動化に対応）	3～6 mL	0.3～1 mL
バルクISOLUTE HM-N	> 500 mL	2 mL/g

適切なカラムサイズの選択

ISOLUTE HM-Nカラムは水系サンプルを保持できる容量で示されています。例えば、ISOLUTE HM-N, 1mLカラムは、水系溶媒 1 mLを吸収し、保持することができます。

注文情報

ISOLUTE HM-N カラム

製品番号	製品	数 量
800-0040-BM	ISOLUTE HM-N 0.3mL	100
800-0100-CM	ISOLUTE HM-N 1mL	100
800-0220-DM	ISOLUTE HM-N 3mL	100
800-0350-EM	ISOLUTE HM-N 5mL	100
800-0700-FM	ISOLUTE HM-N 10mL	50
800-1300-FM	ISOLUTE HM-N, 20mL	50

ISOLUTE HM-N ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス ）

製品番号	製品	数 量
800-0040-BMG[1]	ISOLUTE HM-N 0.3mL, tab-less	100
800-0100-CMG[2]	ISOLUTE HM-N 1mL, tab-less	100

ISOLUTE HM-Nバルク

製品番号	製品	数 量
9800-1000	ISOLUTE HM-N, バルク	1 kg
9800-5000	ISOLUTE HM-N, バルク	5 kg

1 ISOLUTE tab-less 3mL カラムは Mettler Toledo Miniblock® Systemに適合します。
2 ISOLUTE tab-less 6mL カラムはアレイ-24 System に適合します。（130ページを参照）.

ISOLUTE HM-Nカラムはサンプル量400µL～20mLで抽出が可能です。

- 担持抽出の原理については135～140ページをご覧ください。
- ISOLUTE HM-NカラムはIST グラビティラックを使用して処理します（130ページ参照）。

ISOLUTE 硫酸ナトリウム脱水カートリッジ

水の除去

ISOLUTE 硫酸ナトリウム脱水カートリッジ

硫酸ナトリウムは水と混ざらない有機溶媒の脱水に、一般的に用いられます。オス・メス型ルアーデザインにより、メインのワークアップカラムの後直列に接続し、そのまま脱水が可能です。また、空リザーバーに連結して、ロードする溶媒量を増やすこともできます。
カートリッジには1 gあたり最大 1.2 mLの吸水容量を持つ高純度硫酸ナトリウムが2.5 g充填されています。吸水容量を増やしたい場合には、2つ以上のカートリッジを連結することができます。

注文情報

製品番号	製品	数 量
802-0250-M	ISOLUTE 硫酸ナトリウム脱水カートリッジ	50

ISOLUTE 空リザーバ

ISOLUTE空リザーバ

ISOLUTE空リザーバをカラムアダプター（125ページ参照）で連結することで、ISOLUTE SPEカラムのリザーバ容量を増量できます。空リザーバ全種類のサイズについては108ページをご覧ください。
リザーバはポリプロピレン製で、一般的な反応溶媒およびワークアップ溶媒に対して安定です。
ISOLUTEカラムキャップおよびルアーチップキャップ（125ページ参照）を用いると、室温での反応容器としても利用できます。

特 徴

- 容量1～150 mLで利用できるポリプロピレン製リザーバ
- ワークアップアプリケーションに使用するISOLUTEカラムに取り付けて、1回の分取でチャージできる量を拡張できます。
- 室温反応を行う際にはカラムキャップおよびルアーチップキャップを用いて密閉することもできます。

注文情報

製品番号	製品	数 量
120-1102-B	ISOLUTE SG Empty Reservoir 3mL	100
120-1103-C	ISOLUTE SG Empty Reservoir 6mL	100
120-1106-D	ISOLUTE SG Empty Reservoir 15mL	100
120-1107-E	ISOLUTE SG Empty Reservoir 25mL	100
120-1109-F	ISOLUTE SG Empty Reservoir 70mL	50
120-1110-J	ISOLUTE SG Empty Reservoir 150mL	25

- ISOLUTE硫酸ナトリウム脱水カートリッジ、ISOLUTE空リザーバはFlashVacサンプル処理マニホールドに適合します（129ページ参照）。

ISOLUTE 濾過カラム

20 μmポリエチレン（PE）フリットを1枚セットした濾過用のディスポーザブルカラムです。
ISOLUTE濾過カラムはバイオタージ製のレジンと共に使用することができます。レジンと溶媒を容易に分離できるため、レジンの洗浄や、レジンからの化合物溶出に便利です。
また、固相抽出で処理するサンプルの前処理にも便利です。ロードする反応混合物に粒子や沈殿物が含まれていない方が、キャッチ＆リリースSPEおよびスカベンジングSPEの再現性がより高まります。

特 徴

- あらゆる濾過作業向け
- 20 μmのポリエスチルフリットを装着したポリプロピレンチューブ-優れた耐溶媒性
- 1～150 mLのマニュアル処理用標準カラム
- ハイスループットアプリケーション用の24ウェル、48ウェル、96ウェルの各フォーマット
- 室温反応を行う際には、カラムキャップおよびルアーチップキャップで密閉できます。

注文情報

ISOLUTE濾過カラム

製品番号	製品		数 量
120-1112-B	ISOLUTE SG Single Fritted Filtration Colums—20 μm PE	3 mL	100
120-1113-C	ISOLUTE SG Single Fritted Filtration Colums—20 μm PE	6 mL	100
120-1115-D	ISOLUTE SG Single Fritted Filtration Colums—20 μm PE	15 mL	100
120-1116-E	ISOLUTE SG Single Fritted Filtration Colums—20 μm PE	25 mL	100
120-1118-F	ISOLUTE SG Single Fritted Filtration Colums—20 μm PE	70 mL	50
120-1119-J	ISOLUTE SG Single Fritted Filtration Colums—20 μm PE	150 mL	25

ISOLUTE SG ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス）

製品番号	製品		数 量
120-1112-BG[1]	ISOLUTE SG Single Fritted Reservoir—20 μm PE	tab-less, 3 mL	100
120-1113-CG[2]	ISOLUTE SG Single Fritted Empty Reservoir—20 μm PE	tab-less, 6 m	100

ISOLUTE 濾過プレート

製品番号	製品	数 量
120-1022-P01	ISOLUTE fixed-well single fritted plate—20 μm	1

ISOLUTE アレイウェル

製品番号	製品		数 量
120-1010-R[3]	ISOLUTE Array single fritted well—20 μm	1 mL	100
120-1010-T[2]	ISOLUTE Array single fritted well—20 μm	2 mL	100

ISOLUTE アレイ 96-ウェル プレート

製品番号	製品		数 量
120-1010-RP[3]	ISOLUTE Array single fritted plate—20 μm	1 mL	1
120-1010-TP[3]	ISOLUTE Array single fritted plate—20 μm	2 mL	1

1 ISOLUTE tab-less 3mL カラムは Mettler Toledo Miniblock® Systemに適合します。
2 ISOLUTE tab-less 6mL カラムはアレイ-24System に適合します。（130ページを参照）.
3 ISOLUTE アレイベースプレートおよびアクセサリは130ページをご覧ください。

- ISOLUTE濾過カラムはFlashVacサンプル処理マニホールドまたはISTグラビティラックのいずれかを使用して処理します（129/130ページ参照）。
- バイオタージ の96ウェル製品はVacMaster-96 サンプル処理マニホールドを使用して処理されます。（128ページ参照）

Celite® カラム

反応ワークアップ初期段階におけるタールと触媒の除去

Celite®カラムは有機合成後のワークアップの初期段階でタールや微粒子の除去に使用します。

カラムに充填された不活性のセライトは改良型の珪藻土で、フロースルー処理向けに粒径分布を最適化しています。このカラムはPt(IV)酸化物およびPd/Cなどの触媒を保持して除去し、その後のワークアップ処理を容易にします。カラムフォーマットによる触媒除去は、従来のオープンカラムによる処理に比べて安全です。

特　徴

- 粗反応混合物からタールを除去する濾過アイテム
- 反応混合物から触媒の除去が可能
- 迅速なクリーンアップのために粒径を最適化した不活性セライト剤入りの充填カラム

注文情報

Celiteカラム

製品番号	製品	数　量
810-0250-E	Celite column　2.5 g/25 mL	20
810-1000-J	Celite column　10 g/150 mL	8

Celite 96-ウェルプレート

製品番号	製品	数　量
810-0045-P01	Celite 45 mg, fixed-well plate	1

• セライトカラムはFlashVacサンプル処理マニホールドホールドまたはISTグラビティラックのいずれかを使用して処理します（129/130ページ参照）。

フェーズセパレーター

液液抽出2相分離カラム&プレート

ユニバーサルフェーズセパレーター

有機溶媒のみを通過させ、水を保持する特殊なフィルターを用いた製品です。
バイオタージでは２種類のフェーズセパレーターをご用意しております。

•ISOLUTEフェーズセパレーター（水より重い有機溶媒を使用した液液抽出用）
• ユニバーサルフェーズセパレーター（液液抽出で用いる全ての有機溶媒に対応）

一般的な実験手順

ISOLUTEフェーズセパレーター

フィルターがカラムの底面にセットされているため、水より重い有機溶媒を使用した液液抽出（有機溶媒相が水相の下にある状態）で使用できます。

1. 二相混合物の総容量によって、適切なカラムサイズを選択してください。
2. ISOLUTEフェーズセパレーターカラムに二相混合物を加えてください。*
3. ２つの溶媒を重力下で抽出させます。有機溶媒は数秒でフリットを透過し始めます。
4. 適切な回収容器に有機溶媒を回収してください。
5. ISOLUTEフェーズセパレーターは、最大で24時間水相を保持します。水相に高濃度の溶解塩が存在する場合、および、水相に有機溶媒が溶解して含まれている場合は、静置時間を短くすると良いでしょう。

* 二相混合物をチャージする前にカラムのルアー出口にISOLUTE硫酸ナトリウム脱水カートリッジを取りつけると、微量の水を確実に除去できます。

ユニバーサルフェーズセパレーター

筒状に成形したフィルターを使用しているため、あらゆる有機溶媒を用いた液液抽出で使用できます。

1. カラム本体にフィルターインサートを完全に止まるまで真っ直ぐに押し入れます。
   ※斜めに差し込んだり抜いたりすると、フィルターインサートが破損する場合がありますのでご注意ください
2. フィルターインサートの上部にスプラッシュガードキャップをはめ込みます。
3. ユニバーサルフェーズセパレーターカラムに二相混合物を加えてください。
   このとき、液がフィルターインサートの内側（ドレインホール）に入らないように、スプラッシュガードキャップを使用してください。
4. ２つの溶媒を重力下で抽出させます。有機溶媒は数秒でフリットを透過し始めます。
5. 適切な回収容器に有機溶媒を回収してください。

• フェーズセパレーターはFlashVacサンプル処理マニホールドホールドまたはISTグラビティラックのいずれかを使用して処理します（129/130ページ参照）。
• バイオタージ の96ウェル製品はVacMaster-96 サンプル処理マニホールドを使用して処理されます。（128ページ参照）

ワークアップカラム&プレート／アクセサリ・備品

注文情報

ISOLUTEフェーズセパレーター

ISOLUTE フェーズセパレータ

製品番号	製品	数 量
120-1903-B	ISOLUTE Phase Separators 3mL	100
120-1905-C	ISOLUTE Phase Separators 6mL	100
120-1906-D	ISOLUTE Phase Separators 15mL	100
120-1907-E	ISOLUTE Phase Separators 25mL	100
120-1908-F	ISOLUTE Phase Separators 70mL	50
120-1909-J	ISOLUTE Phase Separators 150mL	25

ISOLUTE フェーズセパレーター ハイスループット用 ワークアップカラム（タブレス）

製品番号	製品	数 量
120-1903-BG[1]	ISOLUTE Phase Separators 3mL, tab-less	100
120-1905-CG[2]	ISOLUTE Phase Separators, 6mL, tab-less	100

ISOLUTE フェーズセパレーター固定ウェルプレート

製品番号	製品	数 量
120-1910-P01	ISOLUTE Phase Separator, fixed-well plate	1

ISOLUTE アレイ フェーズセパレーターループスウェル

製品番号	製品	数 量
120-1920-T[3]	ISOLUTE Array Phase Separators, 2mL	100

ユニバーサルフェーズセパレーター

製品番号	製品	数 量
120-1930-V	Universal Phase Separators, 70mL：**スターターキット** セット内容：カラム本体+ルアーフィッティング（2セット）、フィルターインサート（3本）、スプラッシュガードキャップ（3個）、ルアーチップ（2個）	1式
120-1931-V	Universal Phase Separators, 70mL：**リフィル** セット内容:フィルターインサート（25本）、スプラッシュガードキャップ（25個）	1式

ISOLUTEフェーズセパレーター

ユニバーサルフェーズセパレーター

1 ISOLUTE tab-less 3mL カラムは Mettler Toledo Miniblock® Systemに適合します。
2 ISOLUTE tab-less 6mL カラムはアレイ-24 System に適合します。(130ページを参照).
3 ISOLUTE アレイベースプレートおよびアクセサリは130ページをご覧ください。

ISOLUTE カラムアクセサリ

ISOLUTE カラムアダプター

2つ以上のSPEカラムあるいは、空リザーバー、濾過カラムとメインのSPEカラムなど、任意の組み合わせで連結できます。

特 徴

- すべてのカラムサイズでポリエチレン製とPTFE製があります。
- ワンステップでカラムに加える液量を増やせます。
- SPEカラムのトップフリットが微粒子で詰まらないようにすることができます。

ISOLUTE カラムキャップ、ルアーチップ

カラムの液漏れを防止するキャップです。それぞれのカラムサイズに対応する上キャップ（Top Cap）とルアー出口を密閉するキャップ（Bottom Luer Cap）があります。

特 徴

次の目的でカラムインレットまたはルアーチップを密閉するために使用します。
- 液体の入ったISOLUTEカラムを別の場所に移す
- 空リザーバまたは濾過カラムで室温反応を行う

ISOLUTE フリット（ポリエチレン製およびPTFE製）

多孔性の焼結粒子（ポリエチレン（PE）またはPTFE）素材のフリットです。フリットの孔径表示は、平均孔径または中間細孔径です（例：20 μm）。フリット素材は比較的厚く（>1 mm）、細孔は多方向性に張り巡らされています。このため、例えば孔径20 μmのフリットは、20 μmよりも小さい粒子を高い割合で保持することができます。

特 徴

- サンプルをISOLUTEフラッシュカラムにプレロードする際や、濾過カラム、キャッチ＆リリースカラム、スカベンジングSPEカラムを組み立てる際に使用します。
- 1～150 mL リザーバ用の10 μmおよび20 μmのPE
- 1～70 mL リザーバ用の20 μmのPTFE

• セライトカラムはFlashVacサンプル処理マニホールドホールドまたはISTグラビティ用ラックのいずれかを使用して処理します（129/130ページ参照）。

PTFEストップコックおよびニードル

PTFEストップコックおよびストップコックニードルユニットのオプションは個々のカラムの流速調整を可能にします。
耐溶媒性に優れ、FlashVacサンプル処理マニホールドでの使用に適しています。

注文情報

ISOLUTE カラムアダプター

製品番号	製品		数　量
120-1100	Column Adaptor, PTFE	1, 3, 6 mL columns	10
120-1101	Column Adaptor, PE	1, 3, 6 mL columns	10
120-1102	Column Adaptor, PE	15, 25 mL columns	10
120-1103	Column Adaptor, PE	70 mL columns	10
120-1106	Column Adaptor, PTFE	150 mL columns	5

ISOLUTE カラムキャップ

製品番号	製品		数　量
1201-0120	Bottom Luer Cap (fits all columns)		100
1201-0122-B	Top Cap	3 mL column	100
1201-0123-C	Top Cap	6 mL column	100
1201-0126-D	Top Cap	15 mL column	100
1201-0127-E	Top Cap	25 mL column	100
1201-0128-F	Top Cap	70 mL column	100
1201-0129-J	Top Cap	150 mL column	100

ISOLUTE フリット（ポリエチレン製）

製品番号	製品	数　量
120-1033-B	ISOLUTE Frits, 直径9 mm- 20 µm PE 3 mL	100
120-1035-C	ISOLUTE Frits, 直径13 mm- 20 µm PE 6 mL	100
120-1036-D	ISOLUTE Frits, 直径16 mm- 20 µm PE 15 mL	100
120-1037-E	ISOLUTE Frits, 直径20 mm- 20 µm PE 25 mL	100
120-1038-F	ISOLUTE Frits, 直径27 mm- 20 µm PE 70 mL	100
120-1039-J	ISOLUTE Frits, 直径38 mm- 20 µm PE 150 mL	50
120-1062-B	ISOLUTE Frits, 直径9 mm- 10 µm PE 3 mL	100
120-1063-C	ISOLUTE Frits, 直径13 mm- 10 µm PE 6 mL	100
120-1065-D	ISOLUTE Frits, 直径16 mm- 10 µm PE 15 mL	100
120-1066-E	ISOLUTE Frits, 直径20 mm- 10 µm PE 25 mL	100
120-1067-F	ISOLUTE Frits, 直径27 mm- 10 µm PE 70 mL	100
120-1068-J	ISOLUTE Frits, 直径38 mm- 10 µm PE 150 mL	50

ISOLUTE フリット（PTFE製）

製品番号	製品		数　量
120-1072-B	ISOLUTE 20 µm PTFE Frits	9 mm, 3 mL	100
120-1073-C	ISOLUTE 20 µm PTFE Frits	13 mm, 6 mL	100
120-1075-D	ISOLUTE 20 µm PTFE Frits	16 mm, 15 mL	100
120-1076-E	ISOLUTE 20 µm PTFE Frits	20 mm, 25 mL	100
120-1077-F	ISOLUTE 20 µm PTFE Frits	27 mm, 70 mL	100

PTFEストップコックおよびニードル

製品番号	製品	数　量
121-0009	ユニバーサルPTFEストップコック	10
121-0001	PTFEストップコック/ニードルユニット	10
121-0002	PTFEニードル	10
121-0003	スチレンスチールニードル	20
121-0004	スチレンスチールニードル押さえ	10

1 ISOLUTE tab-less 3mL カラムは Mettler Toledo Miniblock® Systemに適合します。
2 ISOLUTE tab-less 6mL カラムはアレイ-24 System に適合します。（130ページを参照）.
3 ISOLUTE アレイベースプレートおよびアクセサリは130ページをご覧ください。

- ISOLUTE濾過カラムはFlashVacサンプル処理マニホールドホールドまたはISTグラビティラックのいずれかを使用して処理します（129／130ページ参照）。
- バイオタージの96ウェル製品はVacMaster-96 サンプル処理マニホールドを使用して処理されます。（128ページ参照）

第3章

ワークアップ機器

Work-up Equipment

VacMaster™-96

サンプル処理マニホールド

VacMaster-96サンプル処理マニホールドは、プレートフォーマットでの反応ワークアップに使用されます。96ウェルおよび24ウェルのプレートを処理することができ、全ての市販の抽出、濾過、回収プレート(浅型および深型ウェルコレクションプレート)と互換性があります。

軽量ポリプロピレン製のため、一般的な反応溶媒およびワークアップ溶媒での使用が可能です。真空制御ユニットがマニホールドから独立しているため侵食性溶媒の影響を受けにくくなっており、また、真空制御器付きの自動化装置に組み込んで使用することもできます。

機能と利点

- ISOLUTE-96固定ウェルプレート、モジュール型ISOLUTEアレイプレート、アレイ-24プレートの各フォーマットの処理
- 小型で軽量
- 耐溶媒構造
- 溶媒を効率的に廃液できる傾斜したマニホールドベース

■ 注文情報

システム

製品番号	製品	数 量
121-9600	VacMaster-96サンプル調整マニホールド(真空圧調節なし)	1

VacMaster-96 真空圧調節オプション

製品番号	製品	数 量
121-9601	VacMaster-96 VCU-1 (真空制御ユニット)	1
121-9602	VacMaster-96 VCU-2 (一体型真空発生装置付き真空制御ユニット)	1

アクセサリ

製品番号	製品	数 量
121-9612	交換ガスケット	5
121-9613	交換Oリング	5
121-9614	ディープウェル回収プレート用スペーサー (2㎜)	1
121-9610	アレイプレートインサート (6㎜), アセタール[1]	1
121-9615	シャローウェル回収プレート用スペーサー (29㎜)	1
121-2095	VacMaster-96 トラップキット (complete)	1
121-5203	96ウェル回収プレート、2mL	1

1 VacMaster-96 マニホールド本体に標準装備されています。

FlashVac

サンプル処理マニホールド

FlashVac-10サンプル処理マニホールドは全てのISOLUTEワークアップカラムと互換性があります。

FlashVac-10マニホールドは、150 mLサイズまでのカラムを同時に10本までセットできます。また、FlashVac-20マニホールドは、25 mLサイズまでのカラムを20本、70 mLサイズと150 mLサイズのカラムは10本まで同時に処理できます。FlashVac-10とFlashVac -20は共に、19 mm径または25 mm径の回収用チューブを使用でき、長さ150 mmまで対応できます。

FlashVacマニホールドはガラスと高密度ポリエチレンで製造されている為、頻繁に使用される合成溶媒およびワークアップ溶媒での使用が可能です。真空制御装置は溶媒フローから離れた位置に装備されているため、腐食が防止され、流速制御が損なわれません。

必要な数のカラムを適切な流速で処理できるよう、真空を制御できます。FlashVac-10および-20マニホールドには取り付け可能なPTFEストップコックまたはストップコック/ニードルユニットをご用意しています。(126ページ参照)。FlashVacマニホールドにはステンレススチール製ニードルを標準添付しています。

各FlashVacマニホールドの安全性は製造時に十分に試験されています。真空逃し弁が付いており、操作中の減圧が20" Hgを超えないようになっています。

機能と利点

- ガラスおよびポリエチレン製のため、溶媒、強酸、強塩基による腐食を防ぎます。
- PTFEストップコックおよびPTFEストップコック/ニードルユニット取り付け可能(オプション)
- 全ての操作が目視確認できる透明ガラスタンク
- 最大容量 50 mL、長さ 150 mmまでの回収チューブに対応
- 溶媒および溶媒蒸気から離れた真空制御装置
- 回収した溶媒のフラクションを簡単に取り外し、移動できるコレクションラック
- ラックは直径最大25 mmの回収チューブに対応

■ 注文情報

システム

製品番号	製品	数 量
122-1019	FlashVac-10サンプルマニホールド 19mmコレクションチューブラック	1
122-1025	FlashVac-10サンプルマニホールド 25mmコレクションチューブラック	1
122-2019	FlashVac-20サンプルマニホールド 19mmコレクションチューブラック	1
122-2025	FlashVac-20サンプルマニホールド 25mmコレクションチューブラック	1

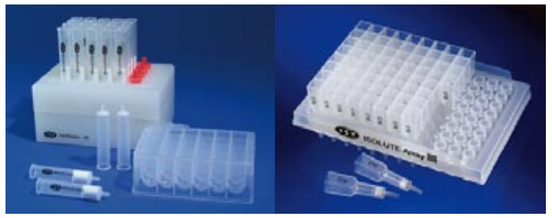
FlashVac-20 マニホールドは150 mLカラム10本まで対応できるようになっています。

アクセサリ

製品番号	製品	数 量
121-2095	ISTトラップキット	1
122-0047	FlashVac-10 コンプリートキャップ	1
122-1030	FlashVac-10 19mm 試験管用コレクションラック	1
122-1034	FlashVac-10 25mm 試験管用コレクションラック	1
122-0049	真空コネクター付きFlashVac-10 および-20交換ガスタンク	1
122-0030	FlashVac-10および-20 交換シリコンガスケット	1
122-0048	FlashVac-20 コンプリートキャップ	1
122-2061	FlashVac-20 19mm 試験管用コレクションラック	1
122-2062	FlashVac-20 25mm 試験管用コレクションラック	1
121-0009-S	汎用PTFEストップコック	10
121-0001	PTFEストップコック/ニードルユニット	10
121-0002	PTFEニードル	10
121-0003	ステンレススチールニードル	20
121-0004	ステンレススチールニードル押さえ	10

ISOLUTE アレイ

モジュール式フォーマット



ISOLUTEアレイシステムとアレイ-24システムは、マイクロプレート形式のワークアップソリューションです。キャッチ＆リリースSPE、スカベンジングSPE、濾過、および相分離の各アプリケーションに適しています。ISOLUTEアレイプレートおよびアレイ-24ベースプレートはそれぞれ最大24または96のカラム/ウェルに対応します。使っていないカラムポジションは再利用可能なキャップまたはストリップで密閉できます。ISOLUTEアレイおよびアレイ-24のベースプレートとキャップはよく用いられる有機溶媒に耐性があります。ISOLUTEアレイおよびアレイ-24のベースプレートは、VacMaster-96サンプル処理マニホールドと互換性をもち、適切な回収プレートに直接溶出できます。

機能と利点

- キャッチ＆リリースSPE、スカベンジングSPE、濾過、相分離の各アプリケーション
- マイクロプレートフォーマットでの96サンプルまたは24サンプル同時処理
- 溶媒耐性のポリプロピレン製
- VacMaster-96サンプル処理マニホールドとの完全互換性

注文情報

ISOLUTEアレイアクセサリ

製品番号	製品	数 量
120-1000-P01	ISOLUTEアレイベースプレート	1
120-1200	ISOLUTEベースプレートシールストリップ(8ストリップ)	50
120-1201	ルアーアダプター(あらゆる真空マニホールドに適合)	25
120-1202	ウェル取外しツール	1

ISOLUTEアレイシステムと互換性をもつISOLUTEアレイウェルに関する情報は、各製品注文ページを参照してください。

ISOLUTE-24アクセサリ

製品番号	製品	数 量
121-9650	ISOLUTEアレイ-24 ベースプレート	1
121-9660	ISOLUTEアレイ-24シールキャップ	50

ISOLUTEアレイ-24システムと互換性をもつISOLUTE tab-less 6 mLカラムに関する情報は、各製品ページを参照してください。

IST グラビティラック

重力下処理SPEラック

IST 重力下用ラック

ISTグラビティラックは、重力下でワークアップツールを使用するためのラックです。本システムは、ISOLUTE HM-N保持液抽出カラムおよびフェースセパレータの使用に最適です。

25 mLサイズまでのカラムを20本まで同時処理できるポリエチレン製ラックです。適切な部品に分かれた独自の設計により、クロスコンタミネーションを防ぎ、回収したフラクションを簡単に取り出せます。
16 mm径または19 mm径の回収チューブに適合し、各種のPTFEストップコックニードルが利用できます(ステンレススチールニードルが標準で付属されています)。

機能と利点

- 重力下処理用20ポートシステム
- 耐溶媒性のポリエチレン製
- 16 mm径または 19 mm径回収チューブを使用可能
- クロスコンタミネーションを防止する独自設計

注文情報

IST グラビティラック

製品番号	製品	数 量
123-2016	16mm回収チューブラック付ISTクラビティラック	1
123-2019	19mm回収チューブラック付ISTクラビティラック	1

アクセサリ

製品番号	製品	数 量
121-0009	ユニバーサルPTFEストップコック	10
121-0001	PTFEストップコック/ニードルユニット	10
121-0002	PTFEニードル	10
121-0003	ステンレススチールニードル	20
121-0004	ステンレススチールニードル押さえ	10

SPE Dry 96

サンプル濃縮システム

SPE Dry 96およびSPE Dry 96 Dualサンプル濃縮システムは、加熱ガスをプレートの上と下から吹きつけることにより、ワークアップ後の溶媒エバポレーションを素早く行います。

使いやすいフロントパネルディスプレイで、正確な温度設定とガス制御が可能です。

ステンレススチールニードルが標準添付されています。侵食性の溶媒、酸、塩基を用いたアプリケーション向けにPTFEコーティングニードルも利用可能です。

機能と利点

- ワークアップ後の効率的な溶媒エバポレーション
- 24ウェル、48ウェル、96ウェル、および384ウェル回収プレートに対応
- 1-プレート処理用と2プレート同時処理用をご用意
- ドラフト内で場所を取らないコンパクトなサイズ/小さな設置面積

注文情報

製品番号	製品
SD-9600-DHS-JP	SPE Dry 96サンプル濃縮システム, 110 V
SD2-9600-DHS-JP	SPE Dry 96 dualサンプル濃縮システム,110 V

PRESSURE+ 48&96

加圧式サンプル処理マニホールド

PRESSURE+は、96ウェルプレートまたは1 mL, 3 mLおよび6 mLサイズのSPEカラムを処理できる、加圧式サンプル処理マニホールドです。
従来のバキュームマニホールドと異なり、個々に独立したユニークな加圧機構を採用しているため、サンプルの粘性を問わず均一なフローを提供します。簡単に使用できるので、日々のワークフローに速やかに導入できます。

機能と利点

- サンプル間のデータのバラつきを解消する均一なフロー
- 通液完了後に加圧が止まるフローリストリクターを採用
- 最大100 psiまで加圧が可能(高粘性サンプルに最適)
- SPE/タンパク質沈殿プレート/SLE(保持液抽出)に対応
- 96ウェルプレートと1/3/6 mLサイズのカラムに対応
- パラレル処理によりスループットを向上
- 簡単セットアップ(電源不要・ガス源のみご用意ください)

注文情報

PRESSURE+ 48

システム

製品番号	製品	数 量
PPM-48	PRESSURE+48 Positive Pressure Manifold 48 Well	1

ラック

製品番号	製品	数 量
PPM-A48-1RCK	1mLカラムラック	1
PPM-A48-3RCK	3mLカラムラック	1
PPM-A48-6RCK	6mLカラムラック	1
PPM-A48-1275	回収ラック(12 x 75 mm)	1
PPM-A48-13100	回収ラック(13 x 100 mm)	1
PPM-A48-1232	サンプルバイアルラック(12 x 32 mm)	1
PPM-A48-16100	回収ラック(16 x 100 mm)	1

アクセサリ

製品番号	製品	数 量
PPM-A48-GSKT	48ポジションシーリングガスケット(交換用)	1
PPM-A48-WST	廃液ピンインサート	1

PRESSURE+ 96

システム

製品番号	製品	数 量
PPM-96	PRESSURE+96 Positive Pressure Manifold 96 Well	1

アクセサリ

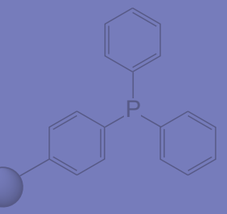
製品番号	製品	数 量
PPM-A96-GSKT	96ウェルシーリングガスケット(交換用)	1
PPM-A96-1024	24ウェル回収プレート(廃液用プレート)	1
121-5202	1 mL 96ウェル回収プレート	50
121-5203	2 mL 96ウェル回収プレート	50

ワークアップ機器

第4章

巻末資料

Reference materials



固相担持試薬とは

バイオタージの固相担持試薬には、レジン試薬（ポリマーベース）とシリカ試薬（シリカゲルベース）があります。ポリマーあるいはシリカゲルの表面に官能基を担持しており、スカベンジャー（パラジウム、カルボン酸、アミンなどの除去）や液相合成用試薬（アミド合成、Pd担持触媒、還元的アミノ化など）として利用できます。バイオタージでは、導入初期の評価検討用にも便利な各種ツールキットをご用意しています。複数の試薬を少量ずつセットにしていますので、比較検討にお役立てください（106ページ参照）。

レジンについて

レジン試薬の担持体は２種類あり、PSと表記される1%架橋度のポリスチレンジビニルベンゼン共重合体と、MPで表記される架橋度が高く多孔質なポリスチレン樹脂に分けられます。

PS樹脂を使用する際には、反応混合溶液中に含まれる他の試薬や化合物がレジンに担持した官能基に辿り着けるよう、レジンを膨潤させる溶媒を使用します。

レジンが膨潤しない溶媒を用いる場合には、レジンを膨潤する供溶媒（THFなど）の添加を必要とします。
バイオタージでは、各レジンの仕様として適切な溶媒を明記しています。

多孔質のMPレジンは、溶媒による膨潤がほとんどありませんが、反応混合溶液中に含まれる他の試薬や化合物は孔質を拡散し反応部位へ到達でき、反応性はむしろPSレジンより高い傾向があります。

膨潤しない特性により、MP-レジンは限られた容積内でも様々な溶媒と一緒に用いることができます。

シリカについて:

バイオタージのシリカ試薬は、粒径40-65 μm（平均表面積521m²/g、平均ポアサイズ54 Å）のシリカゲルをベースにしています。ほとんどのシリカ試薬製品は室温あるいは一般的な研究室の保管環境で安定です（推奨：４℃/乾燥環境）。

シリカ試薬はポリマーベースのレジン試薬とほぼ同様に使用できます。粒径が小さいためカラム充填に適しているという特徴がありますが、一方で、強い塩基性（＞pH10）の環境では効果が発揮しにくいため注意が必要です。

合成用試薬選択ガイド

アプリケーション	推奨製品
酸	
塩基のクエンチ アンモニウム塩の中和など	5 MP-Carbonate
強い三級アミン塩基（例：メシラート生成）	9 PS-DIEA
第三級アミン塩基 （例：アミド、スルホンアミド、カルバメート）	15 PS-NMM
強塩基（例：フェノール、アミンのアルキル化、 活性メチレン化合物のアルキル化、カルボン酸のエステル化）	19 PS-TBD
塩基	
酸のクエンチ	34 MP-TsOH 9 PS-DIEA 36 Si-TsOH (SCX-3) 18 Si-Propylsulfonic Acid (SCX-2)
アミンの精製 (例：アミンのキャッチ&リリース)	34 MP-TsOH 35 MP-TsOH(65)カートリッジ 36 Si-TsOH (SCX-3) 18 Si-Propylsulfonic Acid (SCX-2)
カップリング試薬	
アミド合成	4 PS-Carbodiimide 11 PS-HOBt(HL) 1 ACTU
活性エステル形成	4 PS-Carbodiimide 11 PS-HOBt(HL) 1 ACTU
保護基の活性化（Fmoc, Cbz）	11 PS-HOBt(HL)
還元剤	
カルボニル還元	3 MP-Borohydride
還元的アミノ化	7 MP-Cyanoborohydride 3 MP-Borohydride (with Ti(O^{i}Pr)$_4$) 25 MP-Triacetoxyborohydride
求電子的反応	
ハロゲン化 （塩素化、臭素化、ヨウ素化）	16 PS-PPh$_3$
フェニルエーテル形成 （例：光延反応）	16 PS-PPh$_3$
チオエステル活性中間体	22 PS-Thiophenol
アルコール活性化	30 PS-TsCl
酸および塩化スルホニル活性化	10 PS-DMAP
求核的反応	
炭素-炭素結合 （例：Wittig反応）	16 PS-PPh$_3$
スルホニルヒドラゾン形成 （例：Hurd-Mori チアジアゾール合成）	32 PS-TsNHNH$_2$
触媒	
酸	34 MP-TsOH
アシル転移	10 PS-DMAP
パラジウム触媒 (例：テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム)	17 PS-PPh$_3$-Pd

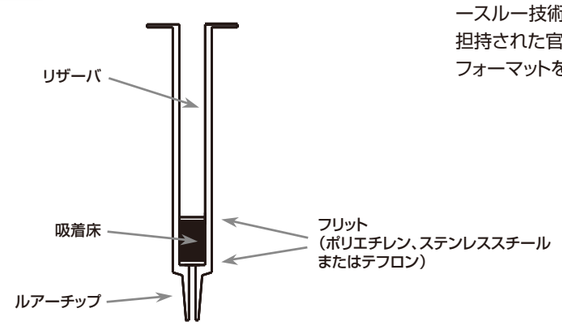
スカベンジャー選択ガイド

除去したい物質	推奨製品
求電子剤用スカベンジャー	
カルボニル化合物	32 PS-$TsNHNH_2$ 27 MP-Trisamine 28 PS-Trisamine 29 Si-Trisamine 33 Si-$TsNHNH_2$
アルキル化試薬 (例：ハロゲン化アルキル、メシレート、トシレート、α-ブロモエステル)	22 PS-Thiophenol 16 PS-PPh_3 (ハロゲン化アルキル)
酸クロリド	14 PS-NH_2 26 Si-Triamine 27 MP-Trisamine 28 PS-Trisamine 29 Si-Trisamine
スルホニルクロリド	10 PS-DMAP 14 PS-NH_2 26 Si-Triamine 27 MP-Trisamine 28 PS-Trisamine 29 Si-Trisamine
イソシアネート	14 PS-NH_2 21 Si-Thiol 26 Si-Triamine 27 MP-Trisamine 28 PS-Trisamine 29 Si-Trisamine
求核剤用スカベンジャー	
アルコール	31 PS-TsCl (HL)
第一級アミン	2 PS-Benzaldehyde
第一級、第二級アミン アニリン	12 MP-Isocyanate 13 PS-Isocyanate 18 Si-Propylsulfonic Acid (SCX-2) 31 PS-TsCl (HL) 34 MP-TsOH 35 MP-TsOH (65) カートリッジ 36 Si-TsOH (SCX-3)
ヒドラジン	2 PS-Benzaldehyde 31 PS-TsCl (HL)
エノラート	2 PS-Benzaldehyde
チオール/チオレート	12 MP-Isocyanate 13 PS-Isocyanate 22 PS-Thiophenol
アルコキシド	31 PS-TsCl (HL) 12 MP-Isocyanate 13 PS-Isocyanate
有機金属化合物	2 PS-Benzaldehyde 31 PS-TsCl (HL) (グリニャール試薬)
還元剤	2 PS-Benzaldehyde
酸/酸性フェノール (HOBt,ペンタフルオロフェノール, 4-ニトロフェノール,カルボン酸,フェノール)	5 MP-Carbonate 6 Si-Carbonate 27 MP-Trisamine 28 PS-Trisamine
金属スカベンジャー	
Ni, Ag	36 Si-TsOH (SCX-3)
オキソフィリック無機物質 有機金属錯体 (B, Ti, Sn)	8 PS-DEAM
ルイス酸 Ti (IV), Sn (IV)	8 PS-DEAM
Pd (II), Pd (0) Pt, Cu	23 MP-TMT 24 Si-TMT 21 Si-Thiol 29 Si-Trisamine 19 PS-TBD

ワークアップカラム&プレート

反応ワークアップにおける固相抽出

図1 典型的なSPEカラムフォーマット



固相抽出(SPE)はカラムあるいは96ウェルプレートファーマットを使用したフロースルー技術です。反応溶液中に含まれる生成物または不純物を充填剤(固相)に担持された官能基に選択的に保持させて使用します。**図1**に典型的なSPEカラムフォーマットを示しています。

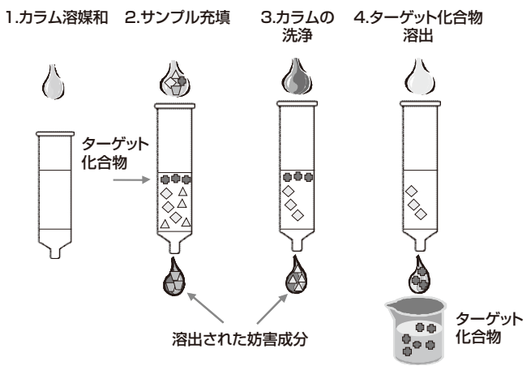
保持メカニズム

充填剤に化合物が保持されるメカニズムは、イオン性、極性、および非極性に大別されます。スカベンジャーレジン(6ページ参照)と異なり、固相抽出における充填剤と化合物の相互作用は比較的非選択的かつ可逆的です。

キャッチ&リリースSPE

キャッチ&リリースSPEは、ターゲット化合物がある程度の不純物とともに充填剤に「キャッチ」されます。充填剤を洗浄して不純物を除去した後に、ターゲット化合物を適切な溶媒で「リリース(溶出)」します(**図2**)。

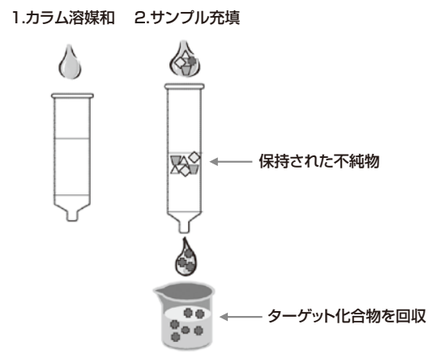
図2 キャッチ&リリースSPE手順



スカベンジングSPE

スカベンジングSPEでは充填剤が不純物を保持し、ターゲット化合物を素通りさせます(**図3**)。

図3 スカベンジングSPE手順



キャッチ&リリースSPEのガイドライン

典型的なキャッチ&リリースSPE方法は次の手順で行います

1 サンプルの前処理

キャッチ＆リリースSPEにおけるサンプル前処理の第一目的は、使用するSPEカラムによるターゲット化合物の保持を促進する環境を整えることです。サンプル前処理では多くの場合、サンプルの粘性、溶媒の極性、およびイオン強度を低くするため希釈を行います。

2 カラム溶媒和

溶媒和はターゲット化合物をSPE充填剤と効果的に相互作用させるために行います。メタノール、アセトニトリルまたは他の有機溶媒をカラムに通して充填剤を「ぬらし」、サンプルと確実に相互作用するようにします。一般に、充填剤1gあたり5～10 mLの溶媒を使用します。

3 カラムの平衡化

平衡化は、溶媒和の後のカラムを「ノーマライズ」して、サンプルロードのステップで保持効率を最大限にするために行います。できるだけ「サンプルに近い」溶媒を通します（すなわち、サンプルが有機溶媒ならば、同じ有機溶媒をカラムに通します）。一般に、充填剤1 gあたり10 mLの溶媒を使用します。

4 サンプルロード

平衡化したカラムにサンプルを通します。この際、流速が速すぎると十分に回収できないため、最適な流速で処理することが重要です。重力落下でのロードをお勧めします。

5 カラムの洗浄（不純物の除去）

充填剤に保持されたターゲット化合物を溶出することなく、不純物だけを除去するよう、1ステップ以上の洗浄を行います。多くの場合、ターゲット化合物が溶けない溶媒を選択します。不純物が洗浄用溶媒に溶解する十分な接触時間が得られるように、流速を設定します。**表2**を参考にしてください。

6 ターゲット化合物の溶出

カラムを溶媒で洗浄した後、充填剤からターゲット化合物を適切な溶媒に溶出させて回収します。ターゲット化合物の溶解度の高い溶出溶媒を選択してください。なお、溶出溶媒は、溶出後のエバポレーションなど、後に続く手順も考慮して検討する必要があります。一般的な最小溶出量は、充填剤1gあたり2.5 mLです。流速は、**表1**を参考にして検討してください。

表1 ISOLUTE SPEカラム使用の推奨流速

カラムサイズ	非極性保持	極性保持	イオン交換保持
3 mL	2 mL/min	2 mL/min	1 mL/min
6 mL	4 mL/min	4 mL/min	2 mL/min
15 mL	6 mL/min	6 mL/min	3 mL/min
25 mL	10 mL/min	10 mL/min	4 mL/min
70 mL	30 mL/min	30 mL/min	7 mL/min
150 mL	50 mL/min	50 mL/min	15 mL/min

スカベンジングSPEのガイドライン

スカベンジングSPEの典型的な方法は次の手順で行います。

1 サンプルの前処理

キャッチ＆リリースSPEと異なり、スカベンジングSPEのサンプル前処理は、選択されたSPEカラム上で不純物の保持が促進するよう調整します。多くの場合、サンプルの粘性、溶媒の極性、イオンの強度を低くする為に希釈します。低極性溶媒を使用してサンプルを希釈し、溶媒の極性を下げてください（ターゲット化合物が沈殿しないように注意してください）。あるいは、サンプル溶媒を一度留去し、残留する化合物を適切な極性の溶媒で再溶解してください。

2 カラム溶媒和

溶媒和はサンプルに含まれる不純物をSPE充填剤を効果的に相互作用させるために行います。メタノール、アセトニトリルまたは他の有機溶媒をカラムに通して充填剤を「ぬらし」、サンプルと確実に相互作用するようにします。一般に、充填剤1gあたり5～10 mLの溶媒を使用します。

3 カラムの平衡化

平衡化は、溶媒和の後のカラムを「ノーマライズ」して、サンプルロードのステップで保持効率を最大限にするために行います。できるだけ「サンプルに近い」溶媒を通します（すなわち、サンプルが有機溶媒ならば、同じ有機溶媒をカラムに通します）。一般に、充填剤1 gあたり10 mLの溶媒を使用します。

4 サンプルロード

平衡化したカラムにサンプルを通します。カラムを通過した溶液に単離されたターゲット化合物が含まれている為、溶出液を回収します。
条件検討を行い、最適な流速を確立することが重要です。流速が速すぎる場合、純度に影響が出る可能性があります。重力落下でのサンプルロードを推奨します。流速のガイドラインについては**表1**を参照してください。

フォーマットについて

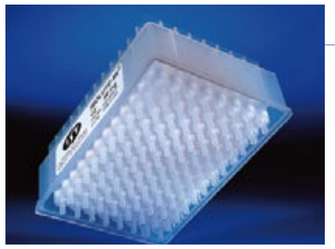
カラムおよびプレートをご用意しています。

●マニュアル処理用カラムフォーマット
●マニュアル処理および自動処理のためのプレートフォーマット

・通常の大量合成アプリケーション用ISOLUTE-96 固定ウェルプレート
・可変スループットに対応するISOLUTEアレイウェルプレート
・プレートフォーマットでより大容量処理が可能なISOLUTEアレイ-24システム

ISOLUTE ワークアップカラム

ISOLUTEカラムは、ワークアップアプリケーションの全ての反応スケールに応えるため、様々な構成で利用できます。ワーキングボリューム(回収容器のボリュームにより制限される)は3～150 mLの範囲です。ISOLUTEカラムは1 mg～70 gのターゲット化合物のワークアップに、様々な量の充填剤で利用できます。FlashVacサンプル処理マニホールドを使用し、最大10または20カラムをパラレル処理できます。(以下を参照)。



ISOLUTE-96

大量合成アプリケーションを使用する業界標準の一体型96ウェルプレートです。ワーキングボリューム(回収プレートのボリュームにより制限される)はウェルあたり最大の充填剤で使用できます。

ISOLUTEアレイ

ウェルの取り外しが可能なモジュール型96ウェルフォーマットユーザーが必要に応じてプレートにウェルを装着でき、メソッド開発や、可変スループット要件で費用対効果の高いフォーマットです。ワーキングボリューム(コレクションプレートボリュームによって制限される)はウェルあたり最大2 mLです。ISOLUTEアレイのプレートとウェルは、1 mg～500 mgのターゲット化合物のワークアップに様々な量の充填剤が利用できます。

ISOLUTE Tab-lessカラム

ISOLUTE tab-lessカラムは、マイクロプレートでより高容量が必要な際にお使い頂けます。Tab-less 3 mLカラムおよび6 mL カラムはそれぞれ48ウェルプレートおよび24-ウェルプレートの配列にアレンジすることができます。Tab-less 6 mLカラムはISOUTEアレイ-24システムに適合します。用途は、キャッチ＆リリース、スカベンジングSPE、濾過、相分離、担持液抽出などにお使いいただけます。どちらかのカラムも一般に用いられている合成およびワークアップ機器(例えば、Mettler Toledo MiniBlock® System) とお使い頂けます。

ISOLUTE アレイ-24

ISOLUTE アレイ-24ベースプレートは、4 x 6配列で、ISOLUTE tab-less 6 mLワーキングボリューム(コレクションプレートボリュームによって制限されている)はウェルあたり10 mLまでです。ISOLUTE tab-lessカラムは 1 mg～1 gのターゲット化合物のワークアップに様々な量の充填剤で利用できます。

固相抽出(SPE)使用上の注意点

充填剤の容量について

固相抽出によって単離できる物質の量は、充填剤の容量によって決まります。一般的なガイドラインとして、非極性SPEカラムは充填剤の約5%w/wを保持することができます。例えば、充填剤の量が1 gの場合、50 mgのターゲット化合物または不純物が保持されます。
イオン交換SPEカラムの容量は、充填剤1 gあたりのミリ当量(meq)で測定されます。例えば、、交換容量0.6 meq/gの強陽イオン交換充填剤(スルホン酸官能基)500 mgを充填したSPEカラムでは、分子量250 g/molの一般的な塩基性化合物を最大70mg保持することができます。

カラムの材質

ISOLUTE SPEカラムリザーバおよび96ウェルプレートはポリプロピレン製で、フリットはポリエチレン製です。いずれも耐溶媒性が高く、通常用いられる溶媒、酸、塩基で使用できます。

カラム/プレートの処理方法

SPEカラムおよびプレートは、真空マニホールドや加圧マニホールドによるマニュアル処理、あるいは自動リキッドハンドリングシステムを使ってハイスループット処理することもできます。

固相抽出における一般的な注意事項

1　速すぎる流速は避けてください。特にイオン交換を行う場合、サンプルロードの流速が速すぎると、ブレークスルー(化合物がカラムに保持されずに通過する)が生じる恐れがあります。流速のガイドラインは(**表1**,136ページ)を参照してください。

2　カラムが詰まらないよう、微粒子は予め除去してください。この際、サンプルから除去される微粒子にターゲット化合物が吸着されていないことを確認してください。

3　化合物が吸着する沈殿物や微粒子がサンプルに含まれる場合、酸や塩基、有機溶媒を加えるなど様々な方法で予め脱着させてください。

巻末資料

フォーマットについて

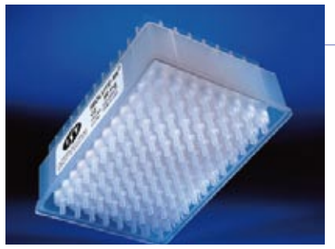
カラムおよびプレートをご用意しています。

●マニュアル処理用カラムフォーマット
●マニュアル処理および自動処理のためのプレートフォーマット

・通常の大量合成アプリケーション用ISOLUTE-96 固定ウェルプレート
・可変スループットに対応するISOLUTEアレイウェルプレート
・プレートフォーマットでより大容量処理が可能なISOLUTEアレイ-24システム

ISOLUTE ワークアップカラム

ISOLUTEカラムは、ワークアップアプリケーションの全ての反応スケールに応えるため、様々な構成で利用できます。ワーキングボリューム(回収容器のボリュームにより制限される)は3～150 mLの範囲です。ISOLUTEカラムは1 mg～70 gのターゲット化合物のワークアップに、様々な量の充填剤で利用できます。FlashVacサンプル処理マニホールドを使用し、最大10または20カラムをパラレル処理できます。(以下を参照)。



ISOLUTE-96

大量合成アプリケーションを使用する業界標準の一体型96ウェルプレートです。ワーキングボリューム(回収プレートのボリュームにより制限される)はウェルあたり最大の充填剤で使用できます。

ISOLUTEアレイ

ウェルの取り外しが可能なモジュール型96ウェルフォーマットユーザーが必要に応じてプレートにウェルを装着でき、メソッド開発や、可変スループット要件で費用対効果の高いフォーマットです。ワーキングボリューム(コレクションプレートボリュームによって制限される)はウェルあたり最大2 mLです。ISOLUTEアレイのプレートとウェルは、1 mg～500 mgのターゲット化合物のワークアップに様々な量の充填剤が利用できます。

ISOLUTE Tab-lessカラム

ISOLUTE tab-lessカラムは、マイクロプレートでより高容量が必要な際にお使い頂けます。Tab-less 3 mLカラムおよび6 mL カラムはそれぞれ48ウェルプレートおよび24-ウェルプレートの配列にアレンジすることができます。Tab-less 6 mLカラムはISOUTEアレイ-24システムに適合します。用途は、キャッチ＆リリース、スカベンジングSPE、濾過、相分離、担持液抽出などにお使いいただけます。どちらかのカラムも一般に用いられている合成およびワークアップ機器(例えば、Mettler Toledo MiniBlock® System) とお使い頂けます。

ISOLUTE アレイ-24

ISOLUTE アレイ-24ベースプレートは、4 x 6配列で、ISOLUTE tab-less 6 mLワーキングボリューム(コレクションプレートボリュームによって制限されている)はウェルあたり10 mLまでです。ISOLUTE tab-lessカラムは 1 mg～1 gのターゲット化合物のワークアップに様々な量の充填剤で利用できます。

固相抽出(SPE)使用上の注意点

充填剤の容量について

固相抽出によって単離できる物質の量は、充填剤の容量によって決まります。一般的なガイドラインとして、非極性SPEカラムは充填剤の約5%w/wを保持することができます。例えば、充填剤の量が1 gの場合、50 mgのターゲット化合物または不純物が保持されます。
イオン交換SPEカラムの容量は、充填剤1 gあたりのミリ当量(meq)で測定されます。例えば、、交換容量0.6 meq/gの強陽イオン交換充填剤(スルホン酸官能基)500 mgを充填したSPEカラムでは、分子量250 g/molの一般的な塩基性化合物を最大70mg保持することができます。

カラムの材質

ISOLUTE SPEカラムリザーバおよび96ウェルプレートはポリプロピレン製で、フリットはポリエチレン製です。いずれも耐溶媒性が高く、通常用いられる溶媒、酸、塩基で使用できます。

カラム/プレートの処理方法

SPEカラムおよびプレートは、真空マニホールドや加圧マニホールドによるマニュアル処理、あるいは自動リキッドハンドリングシステムを使ってハイスループット処理することもできます。

固相抽出における一般的な注意事項

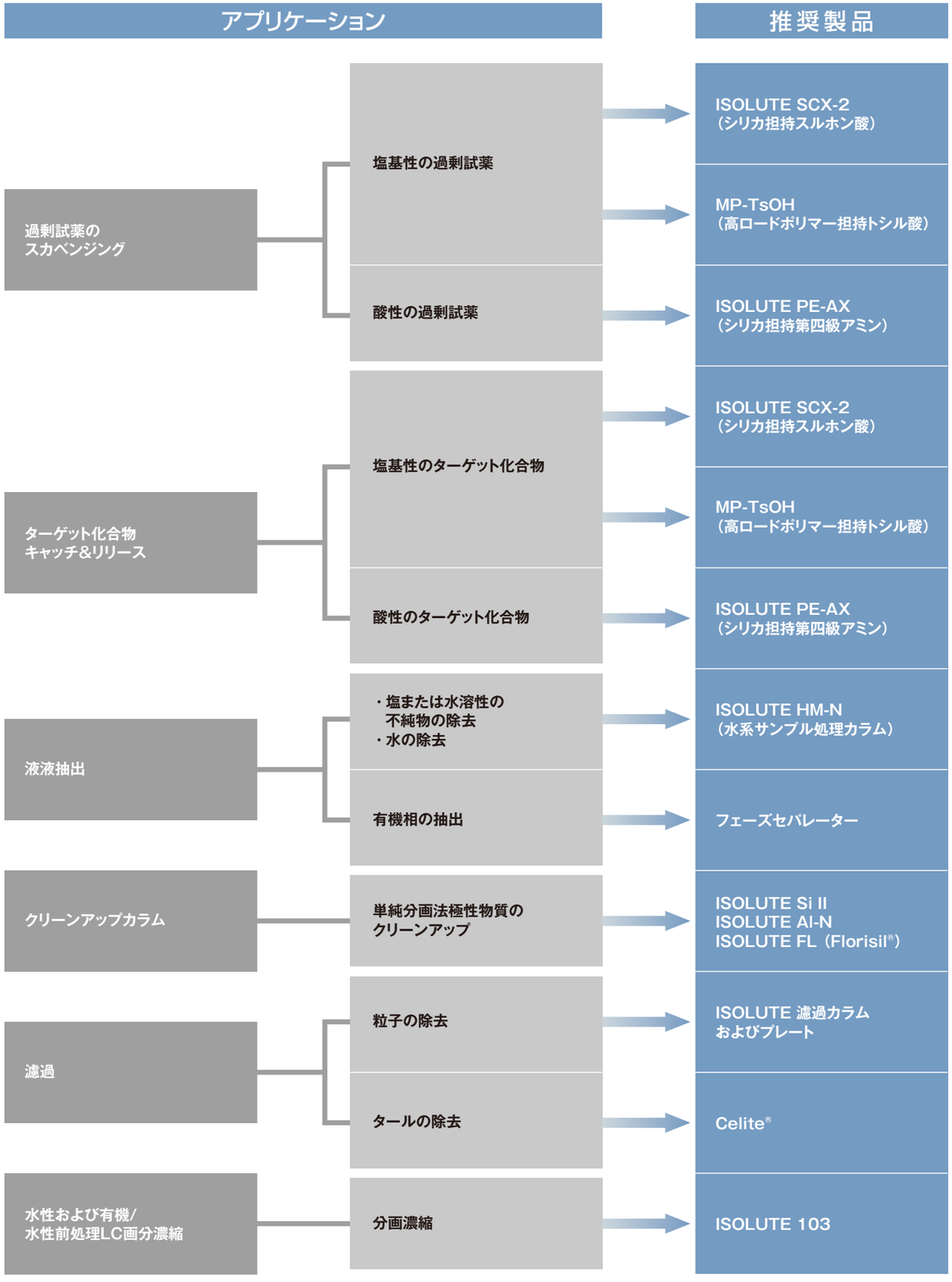
1　速すぎる流速は避けてください。特にイオン交換を行う場合、サンプルロードの流速が速すぎると、ブレークスルー(化合物がカラムに保持されずに通過する)が生じる恐れがあります。流速のガイドラインは(**表1**,136ページ)を参照してください。

2　カラムが詰まらないよう、微粒子は予め除去してください。この際、サンプルから除去される微粒子にターゲット化合物が吸着されていないことを確認してください。

3　化合物が吸着する沈殿物や微粒子がサンプルに含まれる場合、酸や塩基、有機溶媒を加えるなど様々な方法で予め脱着させてください。

巻末資料

ワークアップ製品選択ガイド



注文方法

ご注文の際は製品番号、製品名、数量を明記の上、バイオタージ・ジャパンもしくは販売代理店までご連絡ください。

連絡先	バイオタージ･ジャパン株式会社
本社	Tel 03-5627-3123 / Fax 03-5627-3121
大阪オフィス	Tel 06-6397-8180 / Fax 06-6397-8170
E-メール	jp_order@biotage.com

Trademark Acknowledgement The following trademarks are owned by Biotage AB: Biotage, Biotage ZIP, Advancer, Advancer Kilobatch, Advancer 350, AFFINILUTE, Endeavor, EVOLUTE, EVOLUTE EXPRESS, ExploraSep, Firefly design, FLASH+, FlashMaster, FlashVac, Horizon, HPFC, HP-SIL, HP-Sphere KP-Sphere, ZIP-Sphere, Initiator, Initiator+, Initiator+ Alstra, Initiator+ Robot 8, Initiator+ Robot 60, Initiator+ SP Wave, Isolera, Isolera Prime, Isolera One, Isolera Four, Isolera LS, Isolera Dalton, Isolera Spektra, Isolera Spektra LS, Isolera Spektra One, Isolera Spektra Four, ISOLUTE, IST, IST design, KILOPREP, KP-C18-HS, KP-C18-WP, KP-C4-WP, KP-NH, KP-Sil, MIP4SPE, MIP Rule of 6, MIP[4]Process, MIP[4]Proteins, PathFinder, PRESSURE+, PRESSURE+ 48, PRESSURE+ 96, QuEChERS, RapidTrace, RapidTrace+, Resolux, Robot 8, Robot 60, Samplet, SIM, SNAP, SNAP Ultra, SP1, SP4, SP Wave, SPE Dry , SPE Dry 96, SPE Dry 96 Dual, Syro Wave, SPx, TurboVap, VacMaster, V-10, ZIF, ZIF-SIM, ZIP-Sphere, 1-Point Support.
Other product and company names mentioned herein may be trademarks or registered trademarks and/or service marks of their respective owners, and are used only for explanation and to the owners' benefit, without intent to infringe."

Biotage®